

環境調和型プロセスを指向した銅触媒による芳香族化合物の合成反応

著者	熊田 佳菜子
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301乙第9321号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00121278

博士論文

環境調和型プロセスを指向した
銅触媒による芳香族化合物の合成反応

東北大学大学院薬学研究科

熊田 佳菜子

本学位論文は、下記の原著論文を基に作成され、東北大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

発表論文リスト

1. Micellar system in copper-catalysed hydroxylation of arylboronic acids: facile access to phenols

Kiyofumi Inamoto, Kanako Nozawa, Misato Yonemoto, Yoshinori Kondo

Chemical Communications **2011**, 47, 11775–11777.

2. Efficient use of a surfactant for copper-catalyzed coupling reaction of arylboronic acids with imidazoles in water

Kiyofumi Inamoto, Kanako Nozawa, Jun Kadokawa, Yoshinori Kondo

Tetrahedron **2012**, 68, 7794–7798.

3. Copper-catalyzed sp^3 C–H aminative cyclization of 2-alkyl-*N*-arylbenzamides: an approach for the synthesis of *N*-aryl-isoindolinones

Kanako Nozawa-Kumada, Jun Kadokawa, Takehiro Kameyama, Yoshinori Kondo

Organic Letters **2015**, 17, 4479–4481.

参考論文リスト

1. Palladium-catalyzed C–H cyclization in water: a milder route to 2-aryl-benzothiazoles

Kiyofumi Inamoto, Kanako Nozawa, Yoshinori Kondo

Synlett **2012**, 23, 1678–1682.

2. Development of madelung-type indole synthesis using copper-catalyzed amidation/condensation strategy

Masahiro Abe, Charline Denneval, Kanako Nozawa-Kumada, Yoshinori Kondo

Heterocycles **2016**, 92, 900–909.

3. Highly chemoselective DMPU-mediated trialkylsilylation of terminal alkynes using trifluoromethyltrialkylsilane

Kanako Nozawa-Kumada, Moeto Inagi, Yoshinori Kondo

Asian J. Org. Chem. **2017**, 6, 63–66.

略語表

Ac	acetyl
acac	acetylacetone
aq.	aqueous
Ar	aryl
Å	angstrom
Brij 30	polyoxyethylene (4) lauryl ether
Brij S-100	polyoxyethylene (100) stearyl ether
Bu	butyl
<i>ca.</i>	circa
calcd.	calculated
CMC	critical micelle concentration
cod	cyclooctadiene
°C	degree Celsius
d	doublet
Davephos	2-dicyclohexylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -dimethylamino)biphenyl
DBA	dibenzylideneacetone
DBSA	dodecylbenzenesulfonic acid
DDS	drug delivery system
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimethylethylenediamine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
dmpe	1,2-bis(dimethylphosphino)ethane
DMSO	dimethylsulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
EI	electron-impact
eq.	equivalent
Et	ethyl
<i>etc.</i>	<i>et cetera</i>
h	hour(s)
HLB	hydrophile-lipophile balance
HRMS	high resolution mass spectroscopy
Hz	hertz
Ind	indenyl
IPr-HCl	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LDA	lithium diisopropylamide
lit.	literature

LRMS	low resolution mass spectroscopy
M	mega
M	mole per liter
m/z	mass to charge ratio
Me	methyl
Mes	mesityl
min	minutes
Mn	average molecular weight
mol	mole(s)
mol%	moles percent
MS	molecular sieve
n	normal
N.R.	no reaction
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
nbd	norbornadiene
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PEG	polyethylene glycol
Ph	phenyl
Phen	phenanthroline
Pin	pinacol
ppm	parts per million
PS	polystyrene
PTS	PEG600-yl –tocopheryl sebacate
Py	pyridine
quant.	quantitative
rt	room temperature
s	singlet
SDS	sodium dodecyl sulfate
SIPr-HCl	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolinium chloride
<i>t</i>	tertiary
t	triplet
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>t</i> -BuXPhos	2-di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
Temp.	temperature
Tf	trifluorometanesulfonyl

THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMHD	2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedione
TMS	trimethylsilyl
TPGS	polyoxyethanyl- α -tocopheryl succinate
trace	trace amount
Triton X-100	polyoxyethylene(10) octylphenyl ether
Ts	tosyl
<i>vs.</i>	versus
wt%	weight percent

目次

序論

第1節	グリーンサステナブルケミストリー	1
第2節	界面活性剤を利用した反応	3
第3節	界面活性剤を利用した銅触媒による水中での芳香族ボロン酸のヒドロキシル化反応	9
第4節	界面活性剤を利用した水中での銅触媒 <i>N</i> -アリール化反応	13
第5節	銅触媒 C(sp ³)-H 結合官能基化を用いたイソインドリノン合成法	16

第1章 界面活性剤を利用した銅触媒による水中での芳香族ボロン酸のヒドロキシル化反応

第1節	銅触媒による水中での芳香族ボロン酸のヒドロキシル化反応	22
第2節	反応機構の考察	29

第2章 界面活性剤を利用した水中での銅触媒 *N*-アリール化反応

第1節	フルオラス界面活性剤，フルオラスリガンドの合成	33
第2節	界面活性剤を利用した水中での銅触媒 <i>N</i> -アリール化反応	37

第3章 銅触媒 C(sp³)-H 結合官能基化を用いたイソインドリノン合成法の開発

第1節	銅触媒 C(sp ³)-H 結合官能基化を用いたイソインドリノン合成法	47
第2節	反応機構の考察	51

結論	53
----	----

引用文献	55
------	----

Experimental Section	62
----------------------	----

謝辞

序論

第 1 節 グリーンサステイナブルケミストリー

近年の化学技術は目覚ましい進歩を遂げているが、化学の発展とともに現代の社会において強く求められているのが、“グリーンサステイナブルケミストリー”に基づく新しい合成手法の確立である。これは、米国の環境省 (EPA) や経済協力開発機構 (OECD) が提唱した環境負荷の軽減を目標とする「グリーンケミストリー」,¹ 持続可能な社会の実現を目指した「サステイナブルケミストリー」を包括し、1999 年グリーンケミストリーワークショップにて日本が設定した化学産業における環境への取り組みのひとつである。これは、「人と環境の健康・安全」、「省資源・省エネルギー」の実現を目標とし、化学製品の開発や研究を行う上での指針の一つとなっている。この観点から考えると、我々有機化学者には、「環境負荷低減」と「持続可能な成長」を指向した新規方法論の開発が求められているといえる。

<遷移金属を用いた有機合成反応>

遷移金属を用いた有機合成反応は、医薬品や機能性材料を合成する上で、いまや必要不可欠なものとなっている。2010 年ノーベル化学賞受賞対象である鈴木-宮浦カップリング反応² や根岸カップリング反応³ に代表されるように、これまでパラジウムやロジウム等のレアメタルを用いた反応が精力的に研究され、発展してきた。しかしながら将来的に持続可能な成長を遂げてゆくためには、安価で地殻埋蔵量が多く安定供給可能な銅や鉄への代替が望ましい。近年、“グリーンサステイナブルケミストリー”という言葉の発展のために、これらコモンメタルの利用が注目され、研究対象はこれらの金属を用いた反応へとシフトしつつある。⁴

<水を反応場とした反応>

水を溶媒とした反応は、製薬や化学工業をはじめとする広範な有機合成分野における有機溶媒の使用・排出量を減らし、人体あるいは環境への負荷を軽減できることから、“グリーン

サステイナブルケミストリー”を達成する一つの手法として、近年注目を集めている研究対象である。⁵ さらに、水は地球上に豊富に存在するため、安価かつ入手容易であるという利点もある。また、水を溶媒とすることで反応性・選択性の向上がみられたり、⁶ 触媒の再利用や、⁷ 穏和な条件での反応の進行が可能になったという報告もなされており、⁸ 有機溶媒とは異なった水溶媒特有の反応開発も期待できる。

以上のような背景を基に、筆者は“グリーンサステイナブルケミストリー”を指向した反応を達成するため、以下2つの目標を掲げ、研究を開始した。

- (1) 地殻埋蔵量の多いコモンメタルの使用
- (2) 安価で環境負荷の小さい水を溶媒とした反応

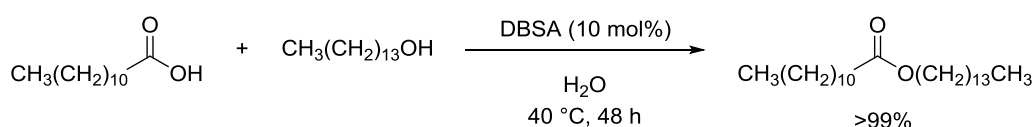
その結果、(1) 界面活性剤を利用した銅触媒による水中での芳香族ボロン酸のヒドロキシル化反応、(2) フルオラス界面活性剤を利用した水中での銅触媒 *N*-アリール化反応、および (3) 銅触媒 $C(sp^3)-H$ 結合官能基化を用いたイソインドリノン合成法に関して新規かつ有益な知見が得られた。これらの反応は、先に述べた目標の両方またはどちらか一方を達成しており、“グリーンサステイナブルケミストリー”を指向した反応である。それぞれの研究背景と研究結果の概要について以降に述べる。

第 2 節 界面活性剤を利用した反応

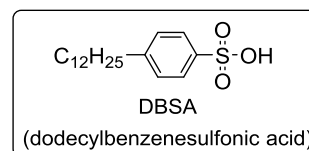
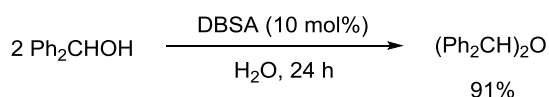
第 1 節で述べたように、水は入手容易かつ非常に安価であるため理想的な反応溶媒としてとらえることができる。⁵ しかし、多くの有機化合物は疎水性であるため、それらの水への溶解性は低く、分子は分散状態をとらない。これにより、有機溶媒中に比べて水中での反応性が乏しいことがしばしば問題となる。これを解決する手段の一つとして、界面活性剤の使用が挙げられる。界面活性剤とは、分子内に親水性基と疎水性基を併せ持つ化合物であり、水中で親水性基を外側に、疎水性基を内側に向けて集合体を形成して、ミセルを形成する。このミセルの中に疎水性分子である反応基質が取り込まれることで、水中での反応が進行する。また、直径数十～数百 nm のミセル内で基質濃度が局所的に高まることで（濃縮効果）、反応速度が大きくなることも知られている。⁹ 界面活性剤を用いた有機合成反応の報告例としては、Brønsted 酸と界面活性剤としての性質を併せ持つ DBSA を用いたエステル化、エーテル化などの脱水縮合反応や (Scheme 1),¹⁰ ロジウム触媒による [4+2] 環化付加反応などがある (Scheme 2).¹¹

Scheme 1. Chemical reactions using surfactant in an aqueous media

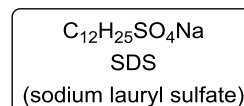
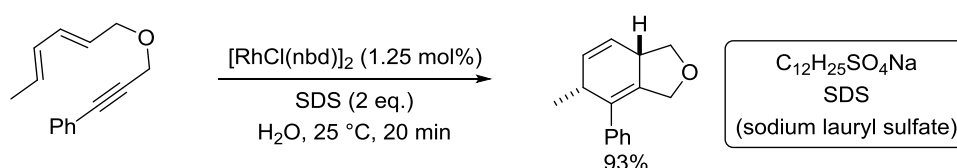
Esterification



Etherification



Scheme 2. Rhodium-catalyzed [4+2] diene-yne cycloaddition in SDS micelles

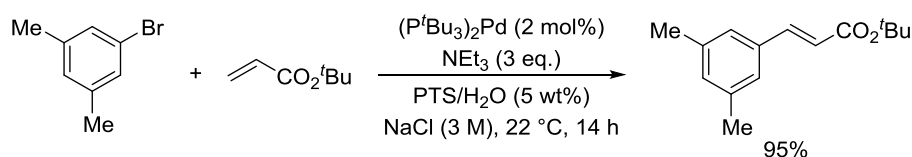


遷移金属を用いたカップリング反応の有用性は第 1 節で述べた通りであるが、最近では界面活性剤を用いることで水を溶媒とした環境調和型の反応が達成されている。¹²

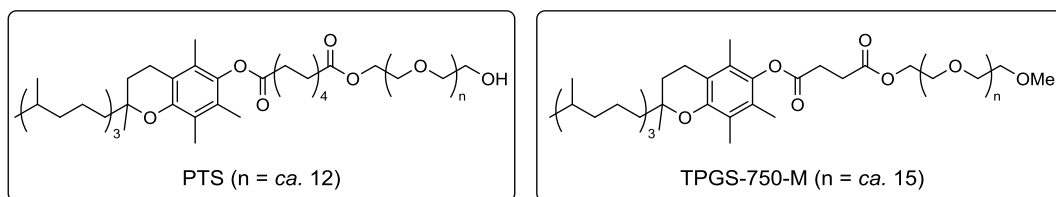
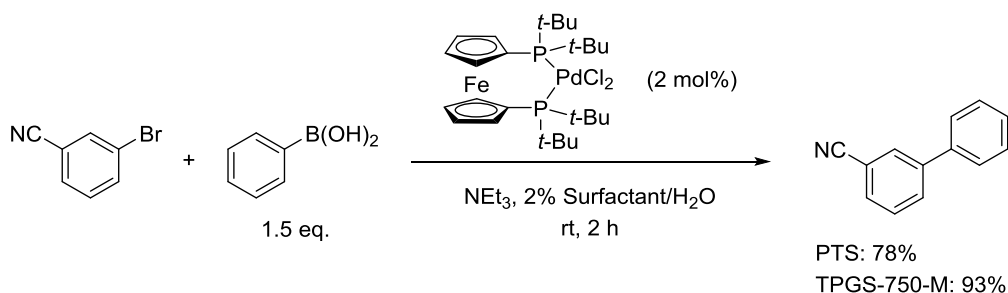
Lipshutz らは遷移金属触媒によるカップリング反応に有効な界面活性剤として、PTS や TPGS-750-M を合成し、その有用性を報告した。これらは脂溶性ビタミンであるビタミン E を疎水性基として有する非イオン性界面活性剤であり、室温・水中にて Heck 反応や鈴木-宮浦カップリング反応を円滑に進行させる (Scheme 3)。¹³

Scheme 3. Transition metal-catalyzed cross-couplings in water using surfactant

Heck Reaction



Suzuki-Miyaura Reaction



<パーフルオロアルキル基を有する界面活性剤>

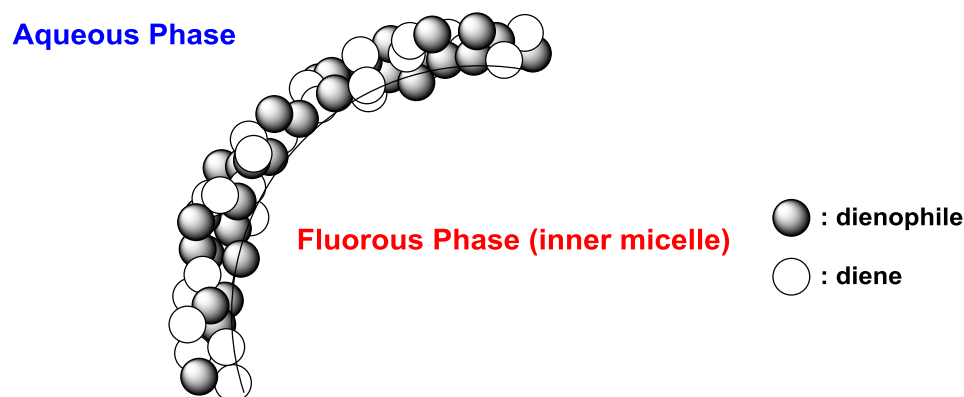
パーフルオロアルキル基を疎水性基として有する界面活性剤は、ファンデルワールス力が小さく、パーフルオロアルキル基同士の分子間力が弱い。従って、炭化水素基を有する界面活性剤と比較して表面張力が低く、その液滴が広がりやすくなることによって、ぬれ性、レ

ベリング性（塗布性），浸透性が高いことが知られている．このような特徴から，塗料・インキなどの添加剤として工業的に多方面で用いられている．一方で，有機合成への応用となるとその例は少なく，2006 年 Chiba らによって報告された Diels-Alder 反応を含め，¹⁴ 数例のみである (Table 1).¹⁵ この反応では，界面活性剤であるパーフルオロオクチルスルホン酸塩とパーフルオロヘキサンを混和することによって，水中で内部が高度にフッ素化されたコロイドが形成する．基質は疎水性・疎フッ素性であるため，水中・ミセル内部ともに安定に存在することができず，ミセルと水の界面に集合する (Figure 1)．その結果，界面で反応が進行すると考えられる水やフルオラス溶媒と比較して面積の大きい反応場が提供され，効率的に反応が進行すると考えられている (Table 1, Entry 7 vs. 2 and 3).

Table 1. Diels-Alder reaction in aqueous perfluorinated emulsions

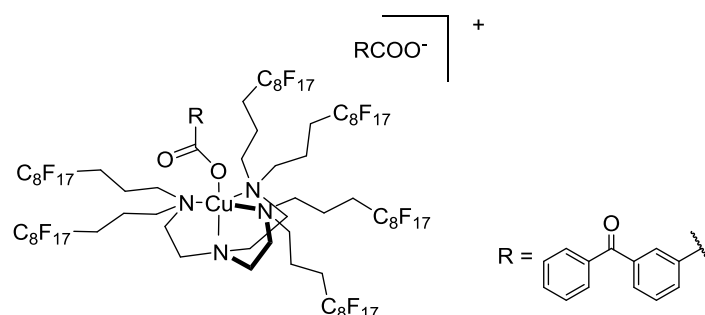
Entry	Conditions	Reaction Rate ($\mu\text{M/h}$)
1	Toluene	0.73
2	C_6F_{14}	0.25
3	Water	1.40
4	SDS aq. (100 mM)	3.87
5	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{SO}_3\text{Li}$ aq. (100 mM)	2.35
6	$\text{C}_8\text{F}_{17}\text{SO}_3\text{Li}$ aq. (100 mM)	11.6
7	$\text{C}_8\text{F}_{17}\text{SO}_3\text{Li}/\text{C}_6\text{F}_{14}$ aq. (100 mM)	42.4

Figure 1. Diels-Alder reaction in perfluorinated micellar media



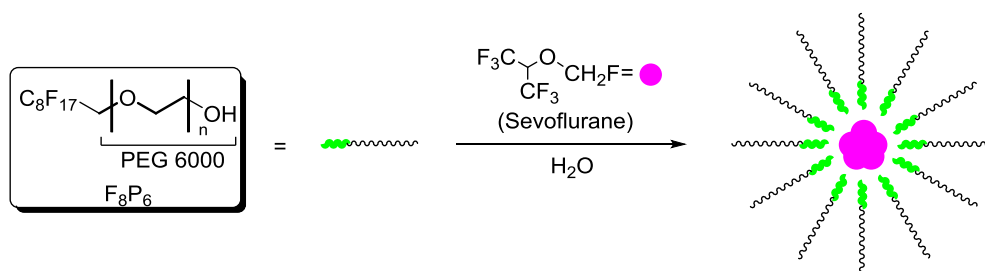
また近年では、界面活性剤の性質を有したフルオラス銅錯体も開発されている (**Figure 2**).
¹⁶ リガンドに多数のフルオラストグを導入することで、水中でミセルを形成することが示唆され、その粒子径や臨界ミセル濃度の測定が行われている。今後、有機合成反応への応用が期待される。

Figure 2. Fluorous copper complex



ところで、ポリエチレングリコール (PEG) を親水性基とした界面活性剤は、鎖長を調節することによって疎水性・親水性の度合い (HLB: Hydrophile-Lipophile Balance) を容易かつ詳細に変化させることができるため、任意の性質を持つ界面活性剤を調製することが可能である。これまで、ポリエチレングリコール型界面活性剤の疎水性基には炭化水素鎖や芳香環などが用いられるのが一般的であったが、近年 Mecozzi らによって、パーフルオロアルキル鎖（フルオラス）を疎水性基として有する非イオン性の界面活性剤 F_8P_6 が水中でミセルを形成することが報告された (**Figure 3**).¹⁷

Figure 3. Fluorous micelle formation of fluorous surfactant



上述の報告では、フッ素原子を多く含む揮発性の麻酔薬 Sevoflurane をミセル内へ取り込むことに成功している。Sevoflurane を効率的に取り込むことのできるこのミセル内部はフルオラス環境にあることが示唆されており、このようなフルオラスミセルは一般に水中においてフルオラス化合物を効果的に取り込むことができると考えられる。現在流通している医薬品の約 20% はフッ素原子を含有している一方、フッ素原子を多く含む医薬品は水への溶解性が著しく低下するため、これらの医薬品を取り込むことのできるこのフルオラス高分子ミセルは、DDS (Drug Delivery System) の観点からも興味深い対象である。

当研究室では、PEG を親水性基として有するフルオラス界面活性剤の有機合成反応への応用を目的に研究を行っており、これまでに、鈴木-宮浦カップリング反応が効率的に進行することを報告している (Scheme 4).¹⁸ すなわち、4-メトキシフェニルボロン酸と 4-ヨード安息香酸エチルを基質とし、フルオラス界面活性剤とトリフェニルホスフィンのベンゼン環上にフルオラスタグを導入したリガンドを用いることで、高収率にて目的のカップリング体が得られることを見出した。本反応では、触媒のフルオラス部位は親フッ素性を有し、トリフェニルホスフィン部位は疎フッ素性を有することから、触媒はミセルの界面に存在すると考えられる。また、基質はその疎水性・疎フッ素性から水中にもミセル内部にも安定に存在することができず、ミセルの界面に集合することで濃縮効果が高まり、効率的に反応が進行していると考えられる (Figure 4).

Scheme 4. Suzuki-Miyaura coupling using fluorous surfactant

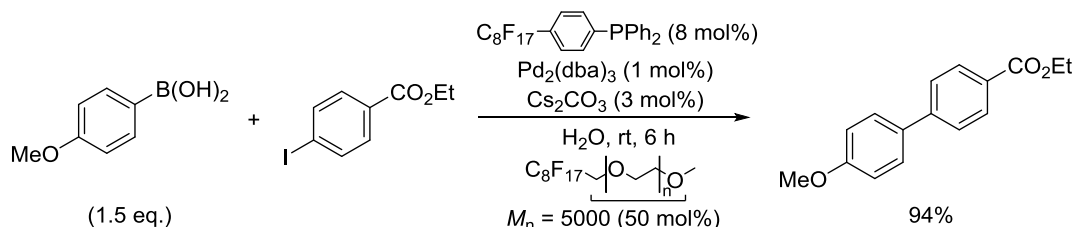
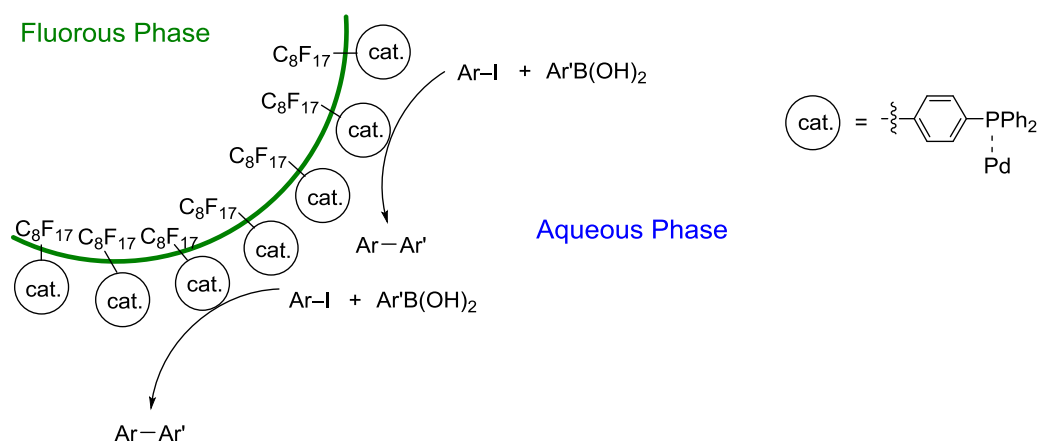
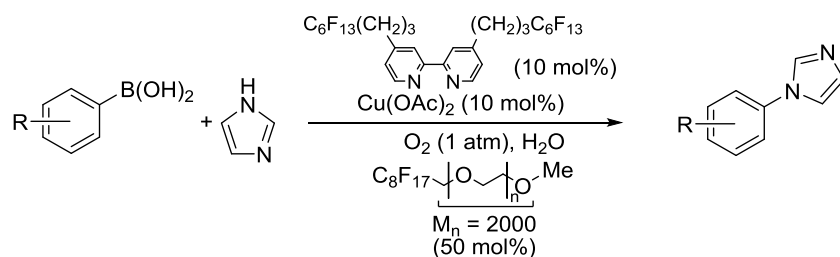


Figure 4. Reaction using fluorous surfactant



本反応以外に PEG を親水性基として有するフルオラス界面活性剤を用いた有機合成反応の報告はこれまでなく、その興味深い特徴を生かした反応の開発が期待されている。筆者は、このフルオラス界面活性剤を利用した新規反応の開発を目的とし、銅触媒によるイミダゾールの *N*-アリール化反応の検討を行ったので、その詳細を第 2 章で記述する (Scheme 5).¹⁹

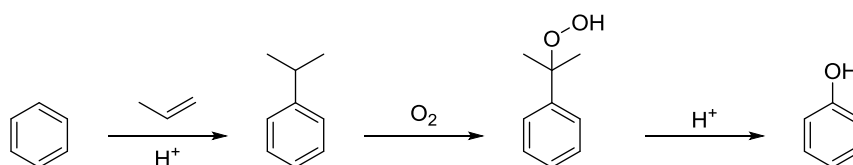
Scheme 5. Cu-catalyzed arylboronic acids with imidazoles in water using fluorous surfactant



第 3 節 界面活性剤を利用した銅触媒による水中での芳香族ボロン酸のヒドロキシル化反応

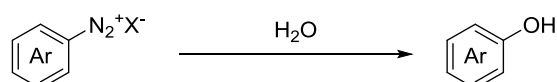
フェノールは多くの天然物や医薬品中間体に含まれる重要な化合物である.²⁰ また、酸素を含んだヘテロ環を合成するための合成中間体としても用いられ、その効率的合成法の開発は今なお重要である.²¹ 工業スケールでのフェノール合成法としては、Hock らによって開発されたクメン法が挙げられる (Scheme 6).²² これは、ベンゼンを Friedel-Crafts アルキル化反応によりプロピレンと反応させることでクメンを合成し、酸素による酸化、続く酸による加水分解によりフェノールを得る手法である。しかしながら、本手法はプロピレンと反応させる際に高温・高圧を必要とする点やその収率の低さから、実験室スケールでの合成には適していない。

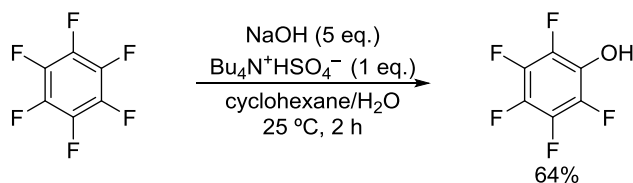
Scheme 6. Cumene process



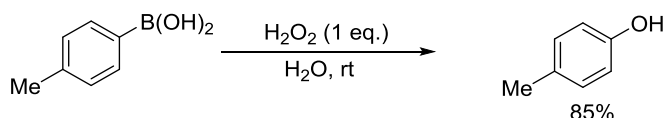
実験室スケールでの古典的な合成方法としては、芳香族ジアゾニウム塩の加水分解や芳香族ハロゲン化物の芳香族求核置換反応がよく用いられる。しかしながら、これらの方法では官能基共存性が低かったり、電子求引性基を有する基質にしか適用できないという問題点を有している (Schemes 7 and 8).

Scheme 7. Hydrolysis of arene diazonium salts



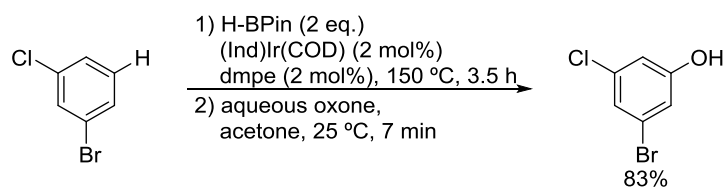
Scheme 8. Nucleophilic aromatic substitution

ところで、芳香族ボロン酸は入手容易かつ空気や水に対して安定であることから、これを出発物質としたフェノール合成は理想的な手法の一つであるといえる。その合成法としては、過酸化水素²³ や oxone^{®24} を用いて酸化する方法が一般的であるが (**Scheme 9**)、酸化剤と反応し得る置換基を持つ基質に対しては、試薬の当量、反応時間などの条件を精密に制御する必要がある。

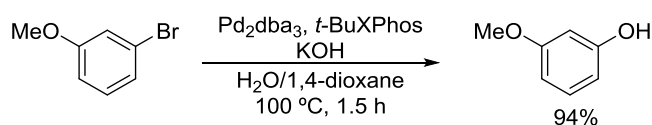
Scheme 9. Oxidation of arylboronic acids

近年、遷移金属触媒を用いたフェノール合成法もいくつか報告されている。イリジウム触媒による芳香族 C-H 結合のハウ素化、続く酸化剤による酸化反応が最初の例として挙げられるが,²⁵ 本反応には位置選択性の問題やオルト位に置換基を持つ基質には適用できないという制限がある (**Scheme 10**)。続いて 2006 年 Buchwald らによって、パラジウム触媒による芳香族ハロゲン化物のヒドロキシル化反応が報告され,^{26a} 位置選択的にヒドロキシル基を導入することが可能となった (**Scheme 11**).²⁶ しかしながら、高価な触媒やホスフィンなどのリガンド添加が必要であり、実用性の面から改善の余地が残されている。コモンメタルへの代替の重要性は第 1 節で述べたとおりであるが、最近では銅触媒を用いた芳香族ハロゲン化物のヒドロキシル化反応も報告され,²⁷ 遷移金属触媒を用いたフェノール合成法の有用性はますます高まっている (**Scheme 12**).

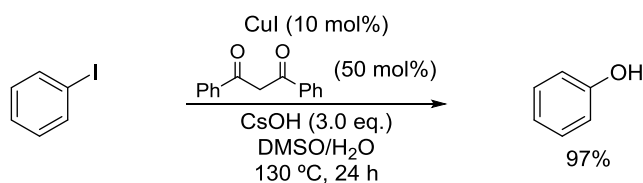
Scheme 10. Ir-catalyzed C–H borylation followed by oxidation



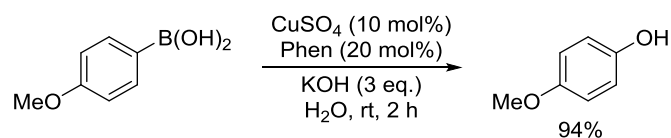
Scheme 11. Pd-catalyzed hydroxylation of aryl halides



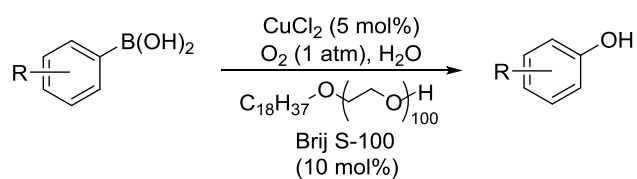
Scheme 12. Cu-catalyzed hydroxylation of aryl halides



2010 年には、芳香族ボロン酸を基質とした銅触媒によるフェノール合成法も報告され、従来の酸化剤を用いる手法では適用が難しいと考えられるアミノ基やアルデヒド基を有する基質に対してもヒドロキシル化を行うことが可能になった (**Scheme 13**).²⁸ しかしながら、この反応は過剰量の強塩基を必要とするため、より官能基共存性に優れた反応の開発は今なお重要であるといえる。

Scheme 13. Cu-catalyzed hydroxylation of arylboronic acids

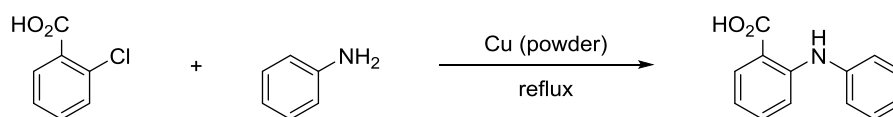
以上のような背景をもとに，筆者は，より穏和な条件下進行するフェノール合成法を開発すべく，検討を行った．その結果，水溶媒中，界面活性剤を添加することで，塩基やリガンドを用いることなく，室温という非常に穏和な条件において，芳香族ボロン酸が対応するフェノールへ効率的に変換される反応系を見出したので，その詳細を第 1 章で述べる (Scheme 14).²⁹

Scheme 14. Micellar system in copper-catalyzed hydroxylation of arylboronic acids

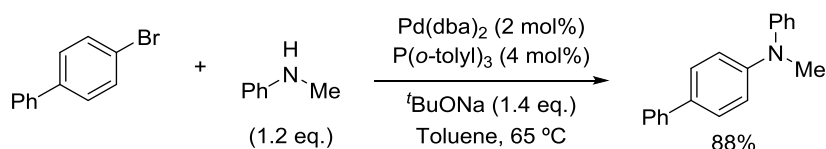
第 4 節 界面活性剤を利用した水中での銅触媒 *N*-アリール化反応

炭素—窒素結合は、医薬品の基本骨格に非常に多く存在しており、古くからその結合形成反応の開発が活発に行われてきた。中でも芳香環上に *N*-ヘテロ環やアミンを有する芳香族アミン類は、医薬品や農薬をはじめとする生理活性物質に数多く見られる重要な化合物群である。芳香環上に窒素原子を導入する方法としては、銅触媒を用いた Ullmann 縮合や (Scheme 15),³⁰ Buchwald と Hartwig らによって開発された、パラジウム触媒によるハロゲン化アリールのアミノ化反応がよく用いられている (Scheme 16).³¹ しかしこれらの合成方法では、高温条件や強塩基が必要であったり、高価なパラジウム触媒を用いているなど、これらを改善した手法の開発は今なお必要であるといえる。

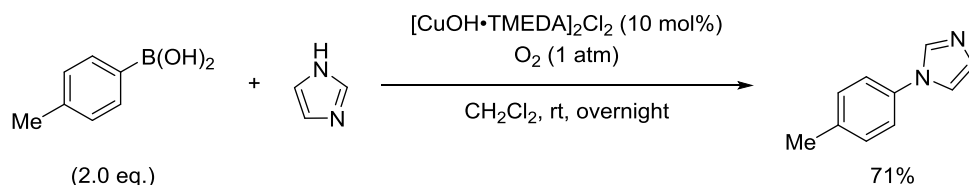
Scheme 15. Ullmann condensation



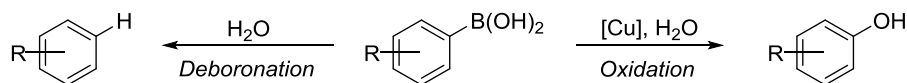
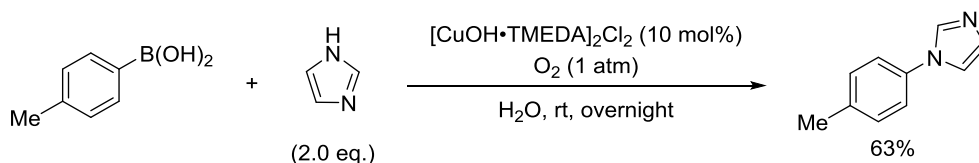
Scheme 16. Buchwald–Hartwig cross coupling



これらの問題点を解決する手法としては、銅触媒による芳香族ボロン酸とアミンのカップリング反応が挙げられる。これは Chan-Lam-Evans 反応と呼ばれ、安価な銅触媒を用い、温和な条件下にて芳香族アミンを合成することが可能である。³² 本反応の一例としては、2000年に Collman らによって、芳香族ボロン酸を基質とし、酸素雰囲気下、銅触媒を用いることで室温にてイミダゾールの *N*-アリール化反応が進行することが報告されている (Scheme 17).³³

Scheme 17. Cu-catalyzed *N*-arylation using boronic acids

水を溶媒とした反応の利点については第 1 節で記述したが、触媒・基質の水に対する溶解性の低さや、芳香族ボロン酸が水と反応しプロトン化体あるいはヒドロキシ化体が生じるため (Scheme 18),³⁴ 本反応を水溶媒中で行った報告はこれまで 1 例に限られていた (Scheme 19).³⁵ しかしながら、この反応条件では、収率の低さ、基質適用範囲の狭さが依然問題点として残されている。

Scheme 18. Side products from arylboronic acids**Scheme 19.** *N*-Arylation of imidazole in water

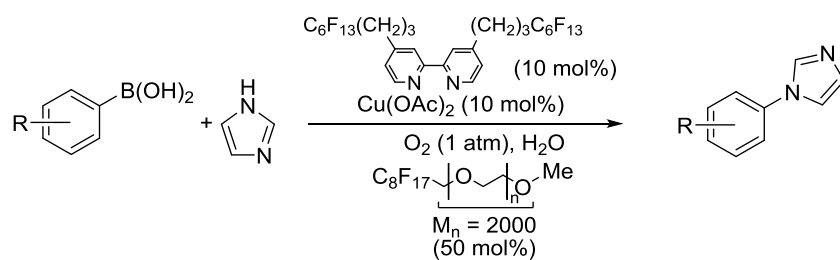
今回筆者は、水を溶媒としたイミダゾールの効率的な *N*-アリール化反応を実現するため、本反応への界面活性剤の適用を計画した。界面活性剤が水中で形成するミセルの内部・界面は疎水性環境にあるため、触媒・基質の溶解性の向上や水による脱プロトン化等の副反応の抑制が期待できる。

また、炭素水素鎖を疎水性基として有する界面活性剤の他にフルオラス界面活性剤を本反応に適用し、この界面活性剤を用いる新規有機合成反応の開発を目指すこととした (Scheme 20)。この際、銅触媒をミセルと水の界面に分散して存在させるため、フルオラスリガンドを

用いることとし、この合成も同時に行った。

検討の結果、適切な界面活性剤を選択することで、水中でカップリング反応が良好に進行することが分かった。また、いくつかの基質に関しては、フルオラス界面活性剤が有効であり、本界面活性剤の新たな利用法を見出したといえる。詳細は第 2 章にて記述する。¹⁹

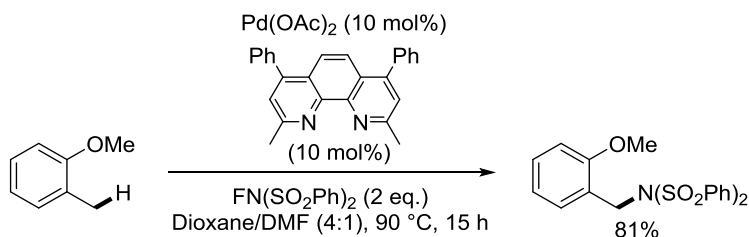
Scheme 20. Cu-catalyzed arylboronic acids with imidazoles in water using fluorosurfactant



第 5 節 銅触媒 C(sp³)-H 結合官能基化を用いたイソインドリノン合成法

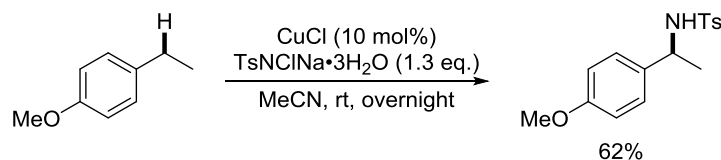
C-N 結合形成反応は、生理活性物質や天然物の多くに含まれる含窒素化合物の合成手段として重要であり、これまでに様々な報告がなされている。³⁶ その中でも、C-H 結合を直接 C-N 結合に変換する反応は、あらかじめ基質に置換基を導入する必要がないため、アトムエコノミーかつステップエコノミーに優れた手段であるといえる。これまでは、sp² 炭素に関する報告が殆どであったが、現在では、C(sp³)-N 結合形成反応も盛んに研究され、報告されるに至っている。³⁷ その一例として、2012 年 Muñiz らは、パラジウム触媒を用い、NFSI (*N*-fluorobenzenesulfonimide) を窒素源とする 2-メトキシトルエンのベンジル位酸化的スルホンアミド化反応を開発した (Scheme 21).³⁸

Scheme 21. Pd-catalyzed intermolecular C(sp³)-H amidation



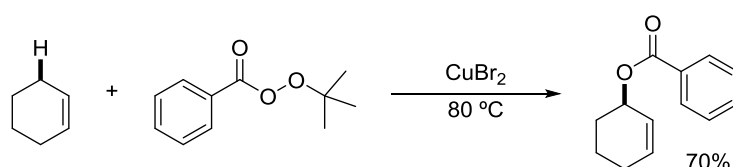
また、高価なパラジウム触媒の代わりに、より安価な銅を用いた C-N 結合形成反応も報告されている。2005 年 Taylor らは chloramine T と銅触媒を用い、系中で銅-ナイトレン種を生成させることで、ベンジル位のアミド化反応を達成した (Scheme 22).³⁹ この反応例のように、これまで報告されている銅触媒を用いた C(sp³)-N 結合形成反応は、ナイトレンを経由して進行するものが多く、2 級アミンの合成にしか用いることができなかった。⁴⁰

Scheme 22. Cu-catalyzed nitrene based C(sp³)-H amidation



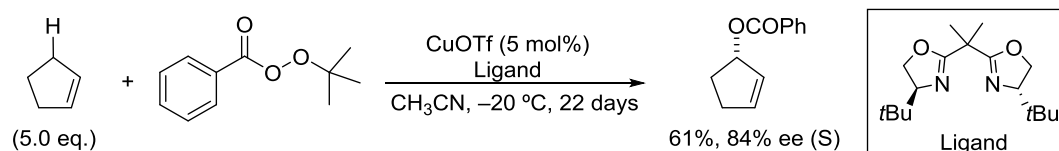
ところで、1958 年 Kharasch らによって、シクロヘキセンに対して銅触媒と過安息香酸 *tert*-ブチルを作用させることで、アリル位がエステル化された化合物が得られることが報告された (Scheme 23).⁴¹ この反応は報告者の名前をとり、Kharasch-Sosnovsky 反応と呼ばれている。⁴²

Scheme 23. Kharasch-Sosnovsky reaction



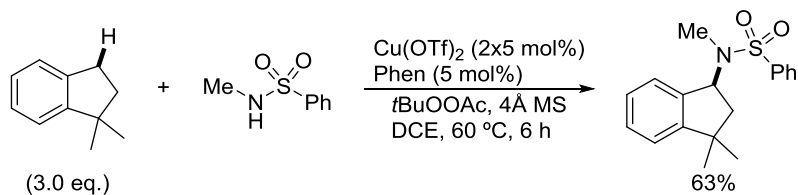
また、2001 年には不斉配位子を用いることで Kharasch-Sosnovsky 反応によるアリル位不斉エステル化反応も開発され、その有用性はますます高まっている (Scheme 24).⁴³

Scheme 24. Asymmetric Kharasch-Sosnovsky reaction



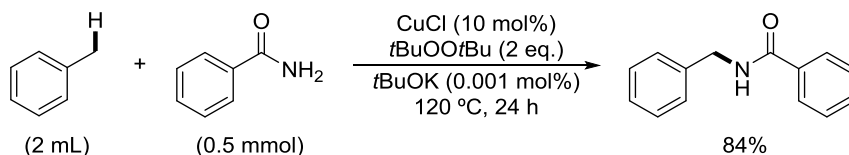
これらの報告を皮切りに、銅触媒と過酸を組み合わせた sp^3 炭素の修飾反応が盛んに研究されている。近年では、 $C(sp^3)$ -O 結合形成反応だけではなく、アミンやアミドを添加することによって、 $C(sp^3)$ -N 結合の形成も可能になっている。⁴⁴ 2006 年 Powell らは、銅触媒と酸化剤として *t*BuOO*t*Bu を用い、インダン類に対して 2 級のスルホンアミドを作用させることで、インダン類のベンジル位がスルホンアミド化された化合物が得られることを報告した (Scheme 25).^{44a} 本反応の開発により、銅触媒の sp^3 炭素修飾反応による 3 級アミドの合成が可能になった。

Scheme 25. Amidation of benzylic C–H bonds with secondary sulfonamides



また 2015 年には、ベンズアミドを用いたベンジル位のアミド化反応も開発されており (Scheme 26),⁴⁵ 銅触媒と過酸による C(sp³)–N 結合形成反応は近年注目されている研究対象であるといえるが、本反応を分子内に適用した例はこれまで報告がなかった。

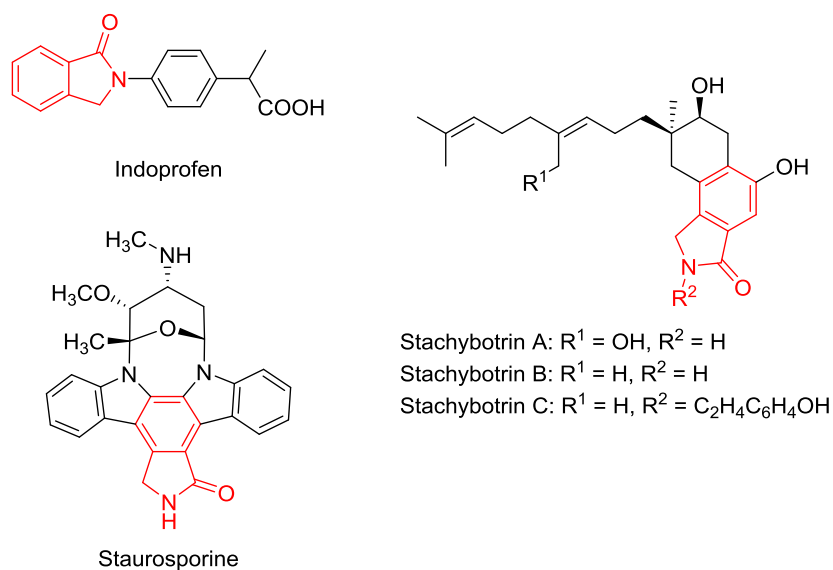
Scheme 26. Cu-catalyzed amidation of benzylic C–H bonds with benzamides



今回筆者は、銅触媒と過酸による C(sp³)–N 結合形成を分子内反応に適用することで、含窒素複素環化合物の新規合成法の開発が可能になるのではないかと考えた。

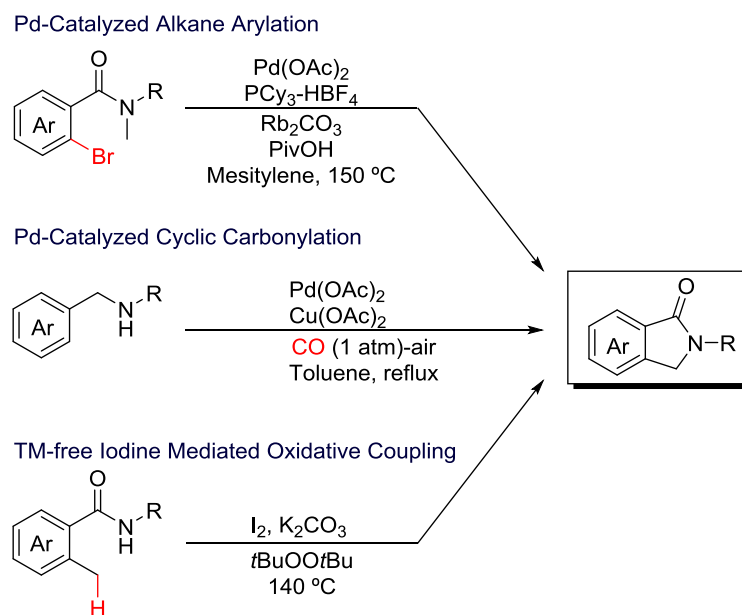
具体的に合成する複素環化合物としては、イソインドリノンを選択した。イソインドリノンは下図の赤色で示す構造であり、抗炎症作用を有するインドプロフェン⁴⁶ や抗不安剤である stachybotrin⁴⁷ など多くの生理活性物質や医薬品の基本骨格として含まれる重要な構造である (Figure 5).⁴⁸

Figure 5. Isoindolinone frameworks



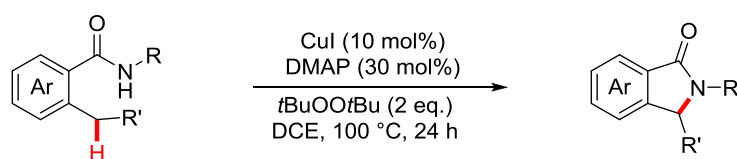
その合成法についてはこれまで活発に研究が行われてきた. 2 位にハロゲンを有する *N*-アルキルアミドを基質としたパラジウム触媒による閉環反応や,⁴⁹ C(sp²)-H 結合の活性化と CO 挿入を伴ったパラジウム触媒による閉環反応がその例として挙げられる (**Scheme 27**).⁵⁰ しかしながら, これらの手法には, あらかじめ基質にハロゲンを導入する必要があったり, 高価なパラジウムや毒性の高い一酸化炭素を用いている点で, 改良の余地が残されている. また, ごく最近では, ヨウ素と過酸を用いることによって, 2-アルキルベンズアミドに対し分子内酸化のカップリング反応が進行し, イソインドリノン合成が可能になった例も報告されている.⁵¹

Scheme 27. Syntheses of isoindolinones



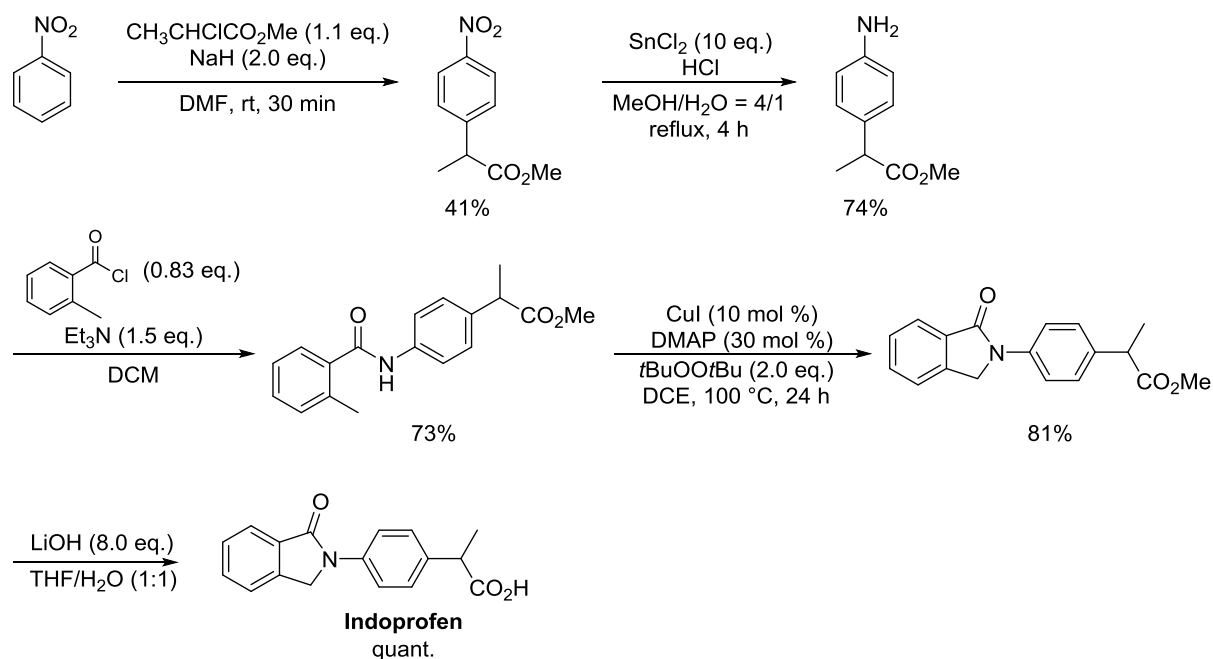
今回筆者は、2-アルキルベンズアミドを基質とし、銅触媒と過酸を用いることで、分子内で $C(sp^3)-N$ 結合形成反応が進行すれば、イソインドリノン骨格の新しい構築法が開発できると考え、検討を開始することとした。本反応は、従来の合成法に比べてより簡便なイソインドリノン合成法であるといえる (**Scheme 28**).⁵²

Scheme 28. Copper-catalyzed $C(sp^3)-H$ aminative cyclization of 2-alkyl-*N*-arylbenzamides

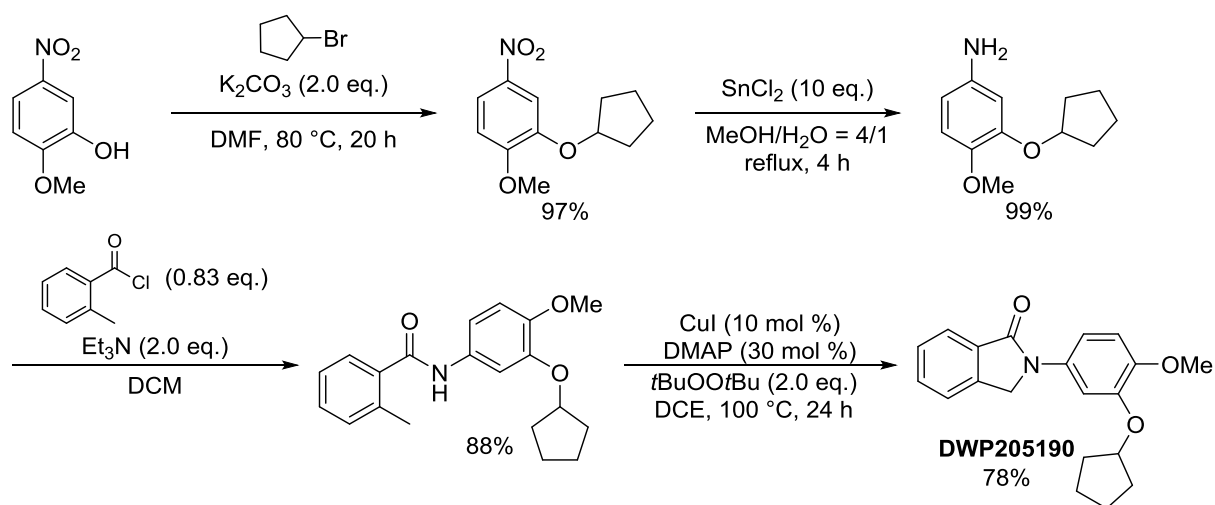


また本報告後に、当研究室の亀山学士は本手法を生理活性物質合成へと応用し、イソインドリノン骨格を有する indoprofen (抗炎症作用) と DWP205190 (TNF- α 阻害作用)⁵³ の合成研究を行った (**Schemes 29 and 30**). どちらの化合物も目的の閉環反応が円滑に進行し、効率的に生理活性物質を合成することが可能であった。

Scheme 29. Synthesis of indoprofen



Scheme 30. Synthesis of DWP205190



本論

第 1 章 界面活性剤を利用した銅触媒による水中での芳香族ボロン酸のヒドロキシル化反応

第 1 節 銅触媒による水中での芳香族ボロン酸のヒドロキシル化反応

“グリーンサステイナブルケミストリー”を指向した遷移金属触媒によるフェノール合成法の開発、具体的には「銅触媒による水を溶媒とした芳香族ボロン酸のヒドロキシル化反応の開発」を目標とし、界面活性剤を用いた反応系の検討を行うこととした。

はじめに、効率的にヒドロキシル化が進行する反応系を検討すべく、界面活性剤の検討を行った。4-Methoxyphenylboronic acid (**1a**) を基質とし、酸素雰囲気下、5 mol% の塩化銅を用い、水溶媒中での反応を試みたところ、中程度の収率で目的物が得られた (**Table 2**, Entry 1)。このとき、基質は溶解しなかったため、基質の固体表面で反応が進行したものと考えられる。次に、界面活性剤を添加することによって、反応基質が水溶液中に溶解して反応が円滑に進行すると考え、イオン性界面活性剤である SDS を添加したところ、基質の溶解はみられたが、収率は向上しなかった (Entry 2)。種々の界面活性剤を用いた検討を行ったところ (Entries 3–6 and 8)、非イオン界面活性剤である Brij S-100 を 10 mol% 用いた際に、高収率で目的のフェノール体を得られることが分かった (Entry 8)。このとき、Brij S-100 を 5 mol% または 30 mol% 添加した条件においては、収率が低下した (Entries 7 and 9)。基質のミセルへの可溶化量は界面活性剤の濃度上昇に従って増大するので、Brij S-100 を 5 mol% 添加した条件では、基質が十分にミセル中に溶解せずに収率が低下したものと考えられる。また界面活性剤を 30 mol% 添加した条件では、反応基質に対してミセルの量が大きく上昇し、ミセル内での基質の濃縮効果が小さくなるために、反応性が低下したと考察している。

添加する界面活性剤の量を増加した際に収率が低下する現象は、界面活性剤を用いたルテニウム触媒によるベンゾニトリルの加水分解反応においても観測されている (**Table 3**).⁵⁴

Table 2. Effect of surfactant on the hydroxylation of **1a**

Entry	Surfactant	x	Yield (%) ^a
1	none	0	49
2	SDS	15	42
3	PTS	3	68
4	TPGS	30	80 ^b
5	Triton X-100	10	70 ^b
6	Brij 30	10	58
7	Brij S-100	5	67
8	Brij S-100	10	95 ^b
9	Brij S-100	30	56

^a Yields were determined by ¹H NMR analysis.

^b Isolated yields.

SDS

PTS (m = 4, n = ca. 13)

TPGS (m = 1, n = ca. 13)

Triton X-100

Brij 30 (m = 4)

Brij S-100 (m = 100)

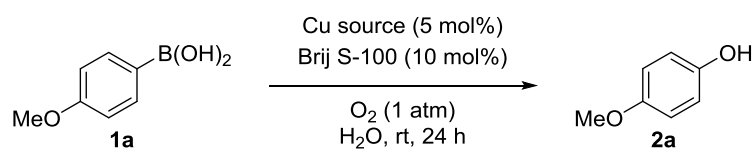
Table 3. Nitrile hydration mediated by Ru^{II} catalysts in micellar media⁵⁴

Entry	TritonX114 (mM)	Yield (%)
1	75	81
2	150	81
3	300	68
4	600	42

Ru cat.

TritonX114

さらなる最適条件の探索の結果 (Table 4), 銅触媒としては CuCl_2 が最も適していることが分かった (Entry 1 vs. 2–6). また, 鉄触媒では目的のフェノール体は全く得られず (Entries 7 and 8), 銅触媒非存在下では反応が全く進行しないことも確認した (Entry 9). また, 本反応は 6 時間で完結していることが分かった (Entry 10). 本反応を空気下で行うと, 大幅な収率の低下が観察され (Entry 11), アルゴン雰囲気下では目的のフェノール体は全く得られなかった (Entry 12). これらの結果から, 酸素は本反応に必須である事が判明した.

Table 4. Detailed optimization of the oxidative hydroxylation of **1a**

Entry	Cu source	Time (h)	Yield (%) ^a
1	CuCl ₂	24	95 ^b
2	CuBr ₂	24	54
3	Cu(OAc) ₂	24	36
4	Cu(OH) ₂	24	15
5	CuSO ₄	24	N.R.
6	CuCl	24	50
7	FeCl ₂	24	N.R.
8	FeCl ₃	24	N.R.
9	none	24	N.R.
10	CuCl ₂	6	95 ^b
11 ^c	CuCl ₂	6	41
12 ^d	CuCl ₂	6	0

^a Yields were determined by ¹H NMR analysis. ^b Isolated yield.

^c Run under an air atmosphere. ^d Run under an Ar atmosphere.

以上、界面活性剤を利用した水中での銅触媒による芳香族ボロン酸のヒドロキシル化反応の詳細な条件検討について記述した。従来の遷移金属触媒によるフェノール合成法では、リガンドや強塩基の添加、高温条件が必要であったが、本反応はこれらを必要とせず、非常に穏和な条件にて反応が進行するため、有用なフェノール合成法を開発できたと考えている。

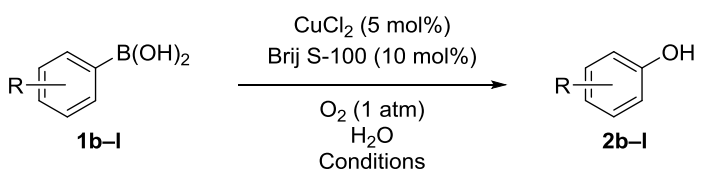
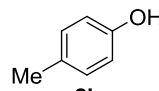
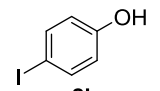
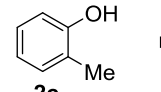
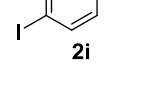
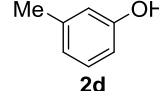
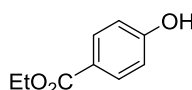
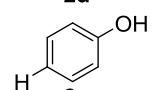
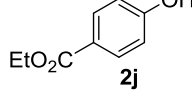
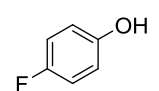
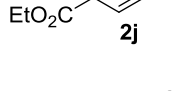
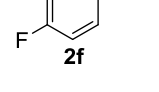
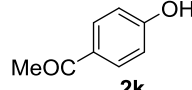
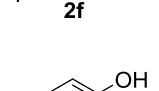
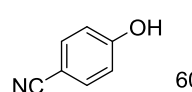
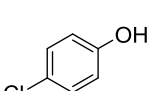
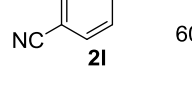
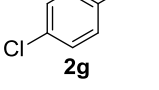
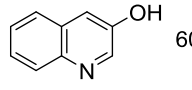
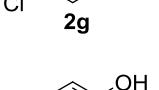
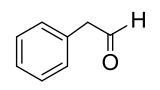
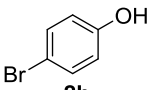
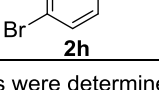
上述の最適条件、すなわち、CuCl₂ 5 mol%, Brij S-100 10 mol%, 水溶媒中、室温、酸素雰囲気下にて、様々なアリールボロン酸を用いた反応を行った (Table 5)。4 位にメチル基を有する基質では、高収率で反応が進行した (Entry 1)。また、2 位や 3 位にメチル基を有する基質でも良好な収率で目的生成物が得られた (Entries 2 and 3)。ハロゲン原子やエトキシカルボニル基といった電子求引性基を有する基質では、60 °C に昇温することで収率が向上した (Entries 6, 9, 12, 14, 16, and 20)。

ところで、ミセルを用いた反応において、塩化ナトリウムを添加することで反応性が向上し、触媒量や反応時間を減じて高収率で目的生成物が得られることが、2011 年に Lipshutz らによって報告されている (Table 6).⁵⁵ 彼らは、塩化ナトリウムの添加によって、親水性基であるポリエチレングリコールと水素結合していた水が離れ (塩析効果)、ミセル同士が凝集することでミセル径が増大し、反応場の面積が拡大したことが収率の向上につながったと推

察している．そこで，本反応に対しても塩化ナトリウムの効果を検討したところ，いくつかの基質に対して収率の向上がみられた (Entries 7 and 10).

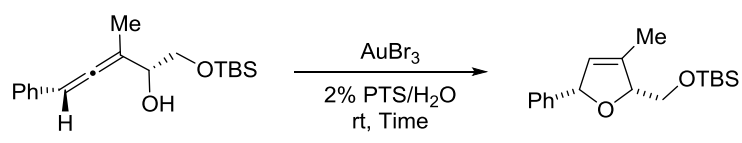
一方，キノリンを母核に持つボロン酸やビニルボロン酸を基質とした場合には，目的の反応は全く進行しなかった (Entries 21 and 22). 前者においては，脱ホウ素化が進行したキノリンの生成を確認した．

Table 5. Scope and limitation of the hydroxylation of arylboronic acids

<div style="text-align: center;">  <p>1b-I 2b-I</p> </div>							
Entry	Product	Conditions	Yield (%)	Entry	Product	Conditions	Yield (%)
1	 2b	rt, 24 h	80	13	 2i	rt, 24 h	N.R.
2	 2c	rt, 24 h	66	14	 2i	60 °C, 24 h	66
3	 2d	rt, 24 h	67	15	 2j	rt, 24 h	19 ^a
4	 2e	rt, 24 h	70	16 ^c	 2j	60 °C, 24 h	67
5	 2f	rt, 24 h	33 ^a	17	 2j	80 °C, 24 h	67
6	 2f	60 °C, 24 h	50	18	 2k	rt, 24 h	70
7 ^b	 2f	60 °C, 24 h	55	19	 2l	rt, 24 h	37 ^a
8	 2g	rt, 24 h	44 ^a	20	 2l	60 °C, 24 h	61
9	 2g	60 °C, 24 h	59	21		60 °C, 24 h	N.D. ^d
10 ^b	 2g	60 °C, 24 h	74	22 ^e		rt, 24 h	N.D.
11	 2h	rt, 24 h	21 ^a				
12	 2h	60 °C, 24 h	50				

^a Yields were determined by ¹H NMR analysis. ^b 3M NaCl was added. ^c 20 mol% of Brij S-100 was used. ^d Quinoline was obtained in 28% yield. ^e 2-Phenylvinylboronic acid was used.

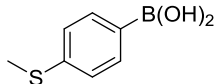
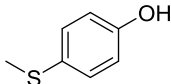
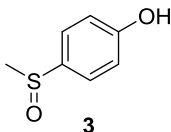
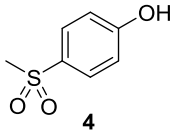
Table 6. Effect of salt concentration on gold-catalyzed cycloisomerization of allenol in PTS/water⁵⁵



Entry	AuBr ₃ (mol%)	[NaCl]	Time (min)	Yield (%)
1	5	0 M	45	80
2	5	3 M	10	88
3	1	3 M	30	84

さらなる本反応の汎用性を示すため、4-(methylthio)phenylboronic acid (**1m**) を基質とし、従来の芳香族ボロン酸のヒドロキシル化反応で用いられる酸化剤 (過酸化炭素, oxone[®]) との反応性の比較を行った (**Table 7**). 本反応系を用いると良好な収率で目的生成物 (**2m**) が得られるのに対し、過酸化水素, oxone[®] を用いた系では目的のフェノール体はほとんど得られず、メチルチオ基に対しても酸化反応が進行した **3** または **4** が得られた. 以上の結果より、本反応は従来法である過酸化水素や oxone[®] と比較して、高い選択性で **2m** が生成することが判明し、本反応の有用性の一端を示した.

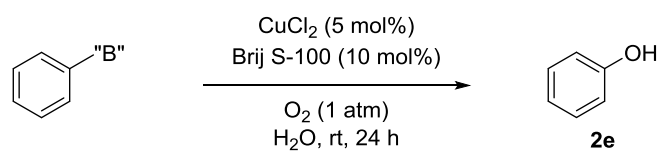
Table 7. Hydroxylation of 4-(methylthio)phenylboronic acid (**1m**)

 1m	Conditions rt, 24 h		Product		
Product	Conditions				
	CuCl ₂ (10 mol%) Brij S-100 (10 mol%) O ₂ (1 atm), H ₂ O	H ₂ O ₂ (1.0 eq.) H ₂ O	H ₂ O ₂ (3.0 eq.) H ₂ O	oxone (1.0 eq.) acetone/H ₂ O	oxone (3.0 eq.) acetone/H ₂ O
 2m	64%	3% ^a	—	—	—
 3	—	16% ^a	39%	20% ^a	—
 4	—	—	—	7% ^a	99%

^a Yields were determined by ¹H NMR analysis.

種々のアリールボロン酸誘導体を用いた検討も行った (**Table 8**). ボロキシンからはボロン酸と同程度の収率でフェノールが得られた (Entry 1). ピナコールボランでは低収率ながら反応が進行した (Entry 2). また、トリフルオロボレート塩では反応は進行しなかった (Entry 3). これは、トリフルオロボレート塩がイオン性の化合物であるため、疎水性であるミセル内に基質が取り込まれなかったことが原因であると考えている.

Table 8. Oxidative hydroxylation of arylboronic acid derivatives



Entry	Substrate	Yield (%)
1		70
2		29
3		0

第 2 節 反応機構の考察

前節までに述べてきた銅触媒によるアリールボロン酸のヒドロキシ化反応について、反応機構に関する考察を行ったので、その詳細について述べる。

はじめに、臨界ミセル濃度 (CMC: Critical Micelle Concentration) 以下のものも含め、様々なミセル濃度における反応を行った (Table 9). なお、本反応で用いている界面活性剤 Brij S-100 の CMC は、0.020 mM である.⁵⁶ 検討の結果、CMC を境にして劇的な収率の変化は見られなかったが (Entry 2 vs. 3), 添加する界面活性剤を増やすとミセル内に可溶化できる基質・触媒の量が増大し、収率の向上がみられた (Entries 5 and 6).

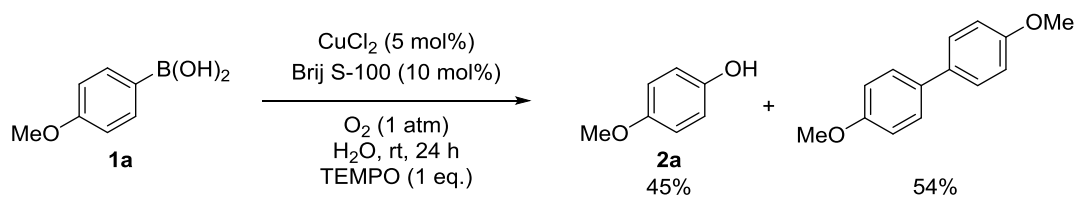
Table 9. Effect of amount of surfactant on the hydroxylation of **1a**

Entry	x	Conc. (mM)	Yield (%)
1	0	0	49 ^a
2	0.01	0.0075	55
3	0.1	0.075	56
4	1	0.75	56
5	5	3.8	67
6	10	7.5	95

^a Yield was determined by ¹H NMR analysis.

本反応がラジカル経由で進行しているかを検討するため、ラジカルスカベンジャーである TEMPO 存在下反応を行った (Scheme 31). その結果、目的生成物であるフェノールの他に二量体の生成がみられた。収率の低下はみられるものの、目的のフェノール体を得られることから、本反応にはラジカル中間体は関与していないと考えている。

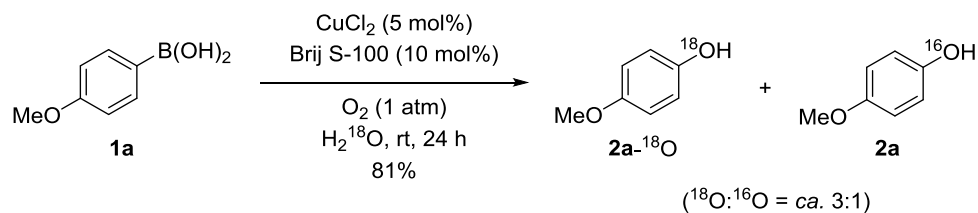
Scheme 31. Radical scavenger experiment



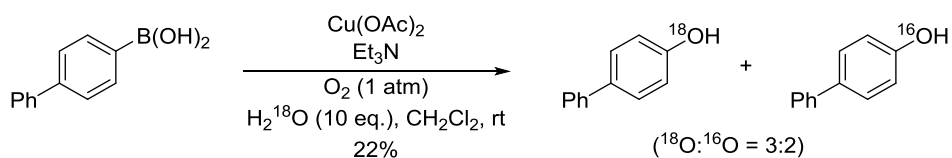
次に、酸素同位体で標識された水 (H_2^{18}O) を溶媒として用い、最適条件下にて反応を行った (Scheme 32, eq. 1). その結果、酸素同位体で標識されたフェノールと標識されていないフェノールがおおよそ 3:1 の比率で得られた. なお、この比率は質量スペクトルにおける各ピークの面積比により算出している. ボロン酸を用いたカップリング反応の副生成物として得られるフェノールの酸素源を調べる目的で、アリールボロン酸を基質とし、塩化メチレン中、10 当量の酸素同位体で標識された水を用いた反応が Lam らによって報告されている.⁵⁷ この際、酸素同位体で標識されたフェノールとされていないフェノールが 3:2 の比率で得られてきており (eq. 2), 今回得られた結果とよい一致を示している.

Scheme 32. Mechanistic study (1)

eq 1.



eq. 2. Lam's work⁵⁷

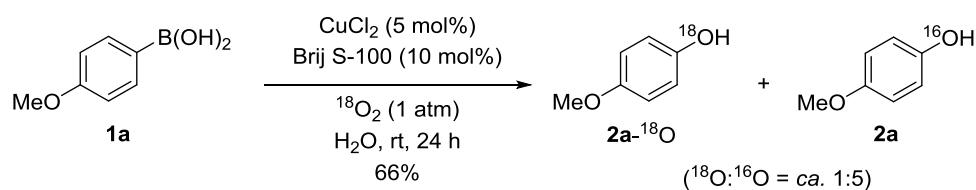


さらに、酸素同位体で標識された酸素 ($^{18}\text{O}_2$) を用いて本反応を行った (Scheme 33). その結果、僅かながらではあるが酸素同位体で標識されたフェノールが得られた (eq. 1). なお、

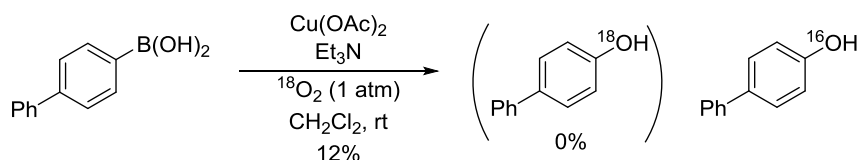
前述の Lam らの報告⁵⁷ における $^{18}\text{O}_2$ を用いた反応では、酸素同位体で標識されたフェノールは得られていない (eq. 2).

Scheme 33. Mechanistic study (2)

eq. 1.

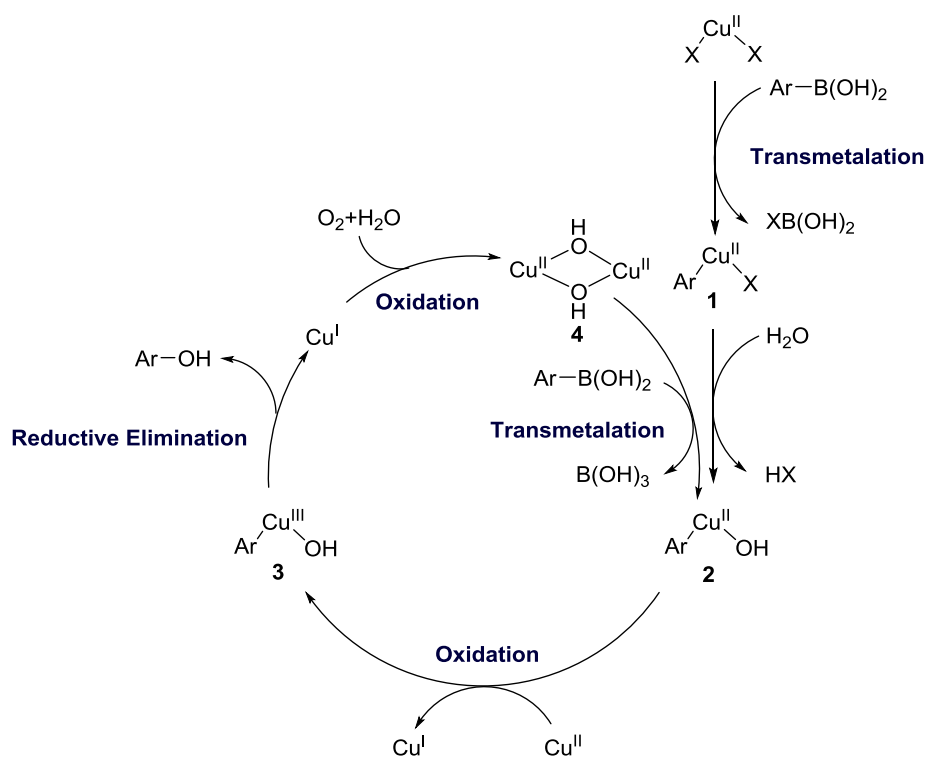


eq. 2. Lam's work⁵⁷



以上の検討から、本反応において推定される機構を示す (**Figure 6**). 初めに、二価の銅と芳香族ボロン酸とのトランスメタル化により錯体 **1** が生成する. 続いて、錯体 **1** と水との配位子交換が進行し、錯体 **2** が生成する. ここで二価の銅錯体 **2** が三価の銅錯体 **3** に酸化され,⁵⁸ 還元的脱離が進行することで目的物であるフェノールが得られる. 酸素と水により一価から二価の銅への酸化が起これ二核銅錯体 **4** が生成し,⁵⁹ 芳香族ボロン酸とのトランスメタル化が進行することで、触媒サイクルが成立するものと考えられる.

Figure 6. Presumed mechanism of hydroxylation of arylboronic acids



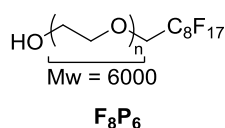
第 2 章 界面活性剤を利用した水中での銅触媒 *N*-アリール化反応

第 1 節 フルオラス界面活性剤，フルオラスリガンドの合成

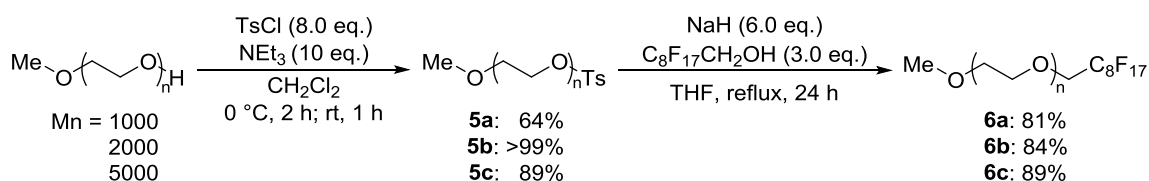
序論で述べたように，著者は“グリーンサステイナブルケミストリー”を指向した反応を実現すべく，水を溶媒とした銅触媒による芳香族ボロン酸とイミダゾールのカップリング反応の開発を目標とし，界面活性剤を用いることでこれを達成しようと計画した．また，炭化水素を疎水性基として有する界面活性剤に加え，有機合成への応用が期待されるフルオラス界面活性剤についても検討を行った．ここでは，触媒をミセルと水の界面に分散させることを目的にフルオラスリガンドを用いることとした．

まず研究を開始するに先立ち，フルオラス界面活性剤・リガンドの合成を行った．フルオラス界面活性剤としては，以前報告されたフルオラス界面活性剤 **F₈P₆** (**Figure 7**) と類似の構造を持つ **6** を調製し，これを用いることとした．**6** は，ポリエチレングリコールモノメチルエーテルを原料とし，ヒドロキシル基をトシル化後，フルオラストグを有するアルコールと反応させることで容易に得られた (**Scheme 34**)．なお，当研究室の萩原修士は，**6c** の界面活性剤についてピレンをプローブとして用いた蛍光分析を行い，臨界ミセル濃度 (CMC) の推定を行っている (0.5–1.0 mg/mL).¹⁸

Figure 7. Fluorous surfactant **F₈P₆**



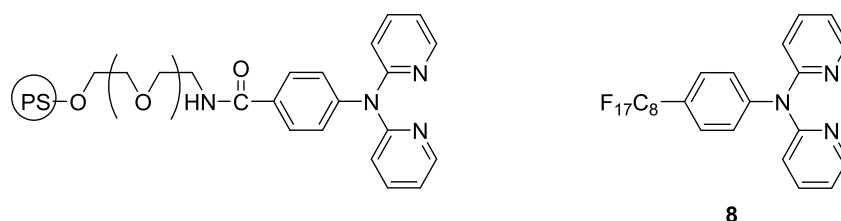
Scheme 34. Synthesis of fluorous surfactant (**6a–6c**)



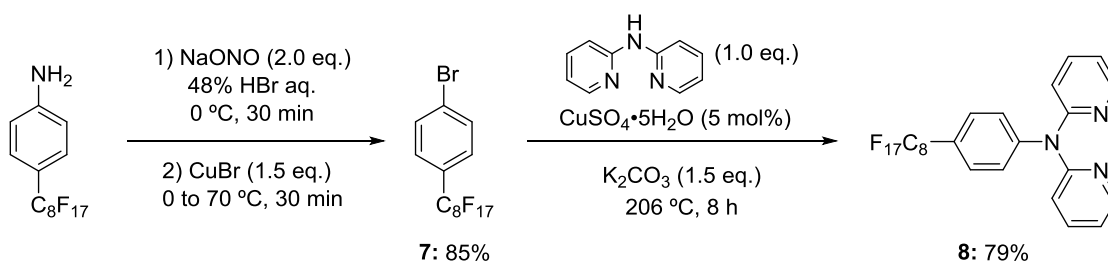
またリガンドとしては、銅触媒の反応で汎用されるビピリジン類を選択し、これらにパーフルオロアルキル鎖を導入することで、フルオラスリガンドの調製を行った。

ジピリジルアミン骨格を有するリガンドとして、パラジウム触媒反応におけるリガンドとして報告されているポリスチレン担持ジピリジルアミンリガンド⁶⁰ を参考に、化合物 **8** を新規に合成することにした (**Figure 8**). 4-Perfluorooctylaniline に対して Sandmeyer 反応を行い臭化アリール (**7**) とした後、続く銅触媒による 2,2'-dipyridylamine とのカップリング反応により、高収率でフルオラスジピリジルアミンリガンド (**8**) を合成した (**Scheme 35**).

Figure 8. Dipyrldylamine ligand



Scheme 35. Synthesis of fluorous dipyrldylamine ligand (**8**)

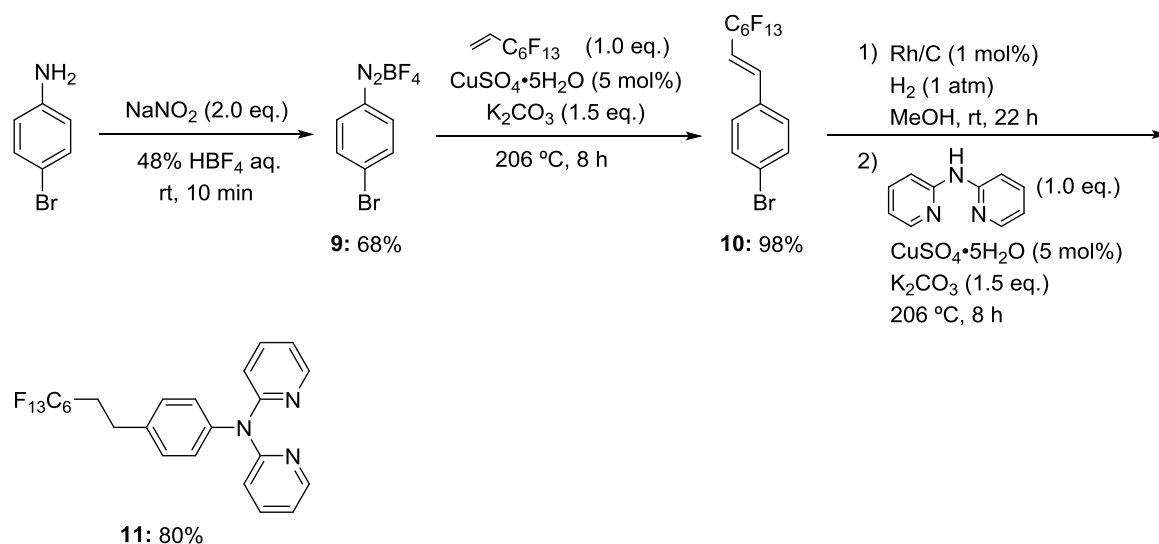


パーフルオロアルキル鎖が有する強い電子求引性の触媒活性への影響を詳細に評価するため、エチレンスパーサーを有するリガンド (**11**) およびアミド結合を有するリガンド (**13**) も併せて合成した (**Schemes 36 and 37**).

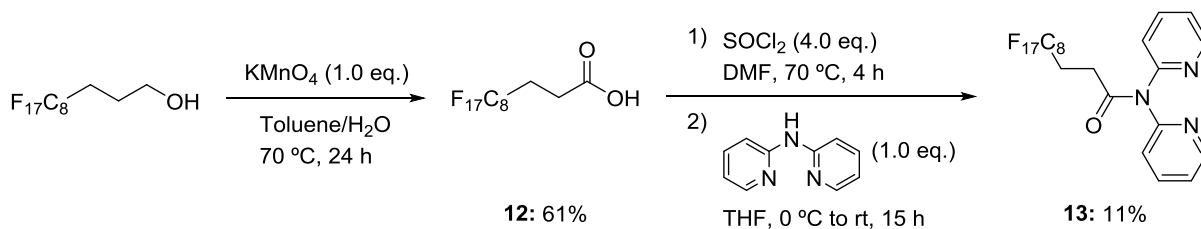
リガンド (**11**) は、4-bromoaniline を原料とし、亜硝酸ナトリウムとテトラフルオロホウ酸を用いてジアゾ化後、perfluorohexylethylene とのカップリング反応により化合物 **10** へと導き、続く Rh/C 触媒によるオレフィンの還元と銅触媒を用いた 2,2'-dipyridylamine とのカップリング反応により収率よく得た (**Scheme 36**).

またリガンド **13** は、3-(perfluorooctyl)propanol を過マンガン酸カリウムでカルボン酸へと酸化し、続く塩化チオニルとの反応により酸塩化物へ誘導後、2,2'-dipyridylamine と反応させることで、低収率ながらも合成することができた (Scheme 37).

Scheme 36. Synthesis of fluorous dipyridylamine ligand (**11**)

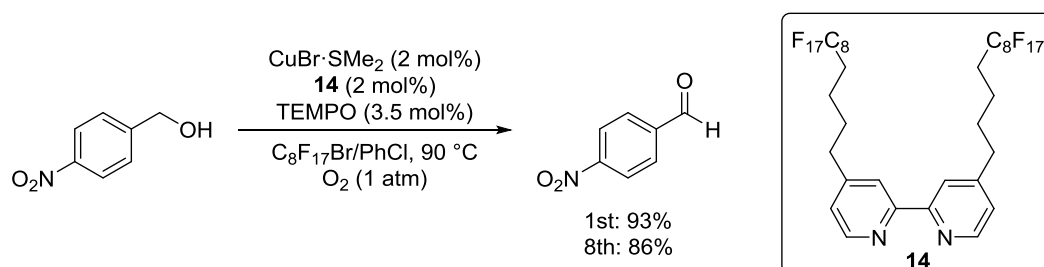


Scheme 37. Synthesis of fluorous dipyridylamine ligand (**13**)



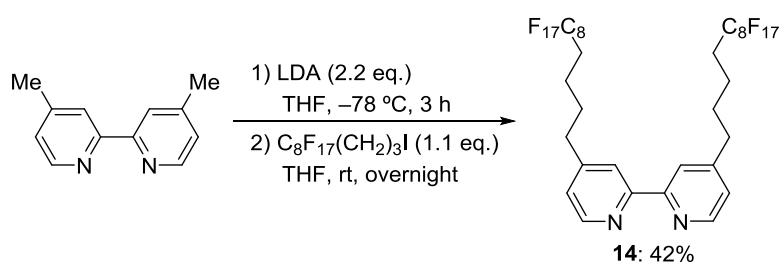
ところで、2002 年 Knochel らは、銅触媒のリガンドとして 4 位にフルオラスタグを有するビピリジン (**14**) を用いることで、触媒の回収・再利用が可能なアルコール酸化反応を報告している (Scheme 38).⁶¹

Scheme 38. Copper-catalyzed oxidation of alcohols⁶¹

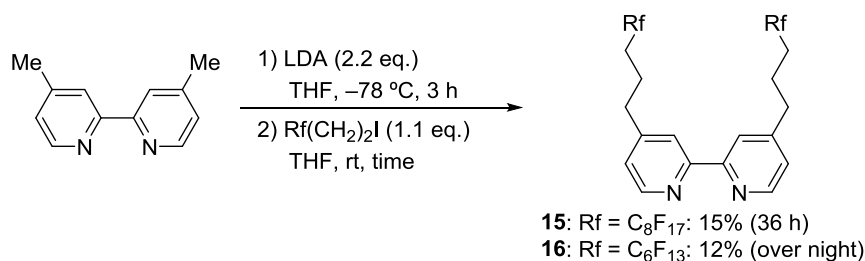


このフルオラスビピリジンリガンドが本反応に適用できないかと考え、上述の報告を参考に、**14** を合成した (**Scheme 39**). また、スパーサーの炭素鎖が本反応に与える影響を調べるため、プロパンスパーサーを有するフルオラスビピリジンリガンド **15** および **16** を合成し、本反応に用いることとした (**Scheme 40**). 両者とも、4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine のメチル基を LDA (lithium diisopropylamide) にて脱プロトン化後、フルオラス部分を有するヨウ化アルキルと反応させることで調製可能であった.

Scheme 39. Synthesis of fluororous bipyridine ligand (**14**)



Scheme 40. Synthesis of fluororous bipyridine ligands (**15**) and (**16**)



第 2 節 界面活性剤を利用した水中での銅触媒 *N*-アリール化反応

4-Methoxyphenylboronic acid と imidazole のクロスカップリングをモデル反応に選択し、酢酸銅を 10 mol%, フルオラス界面活性剤 (**6b**) を 30 mol% 用い、水溶媒中、室温、酸素雰囲気下という条件下、第 1 節で合成したフルオラスリガンドについて検討を行った (**Table 10**). はじめに、リガンドを添加しない条件では、目的の生成物は低収率に留まった (**Entry 1**). 続いて、ビピリジルアミン骨格を有するリガンドを添加したところ、わずかながら反応促進効果がみられた (**Entries 2–4**). ビピリジン骨格を有するリガンドでは、更なる反応性の向上がみられ、良好な収率にて *N*-アリールイミダゾール体が得られた (**Entries 5–7**). スペーサーの炭素鎖を比較すると、プロピレンスペーサーを有するリガンドでより高い収率で生成物を与えることが分かった (**Entries 6 and 7 vs. 5**). 今後は原料の入手容易さから、パーフルオロヘキシル基を有するビピリジンリガンド (**16**) を用いることとした (**Entry 7**). また、4 位にメチル基を有するビピリジンでは大幅な収率の低下がみられた (**Entry 8 vs. 7**). 本反応はミセルの界面で進行していると考察しており、フルオラスリガンドを用いることで界面に触媒が分散して存在するため、効率的に反応が進行したと考えられる (**Figure 9**).

Table 10. Effect of fluoros ligands on *N*-arylation of imidazole

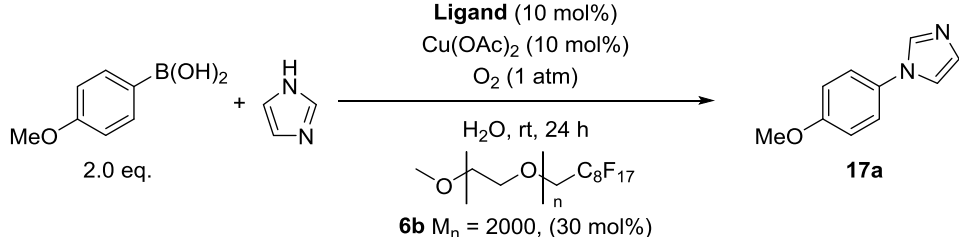
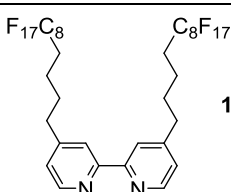
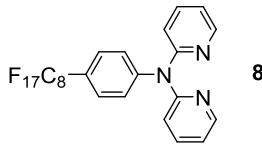
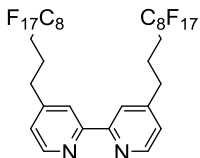
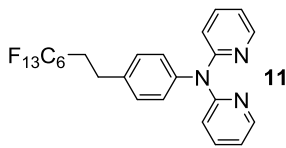
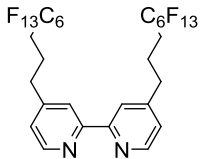
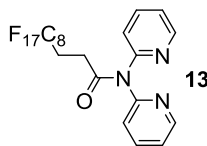
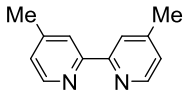
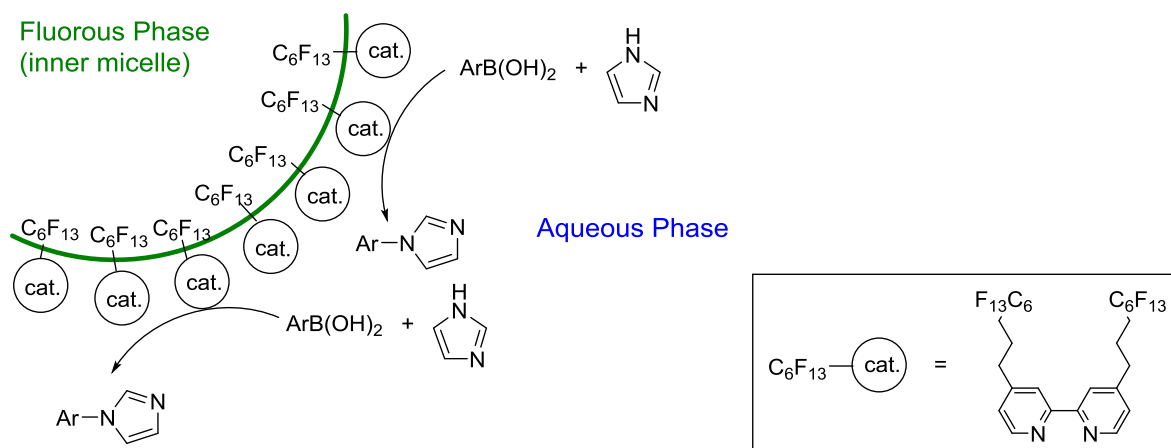
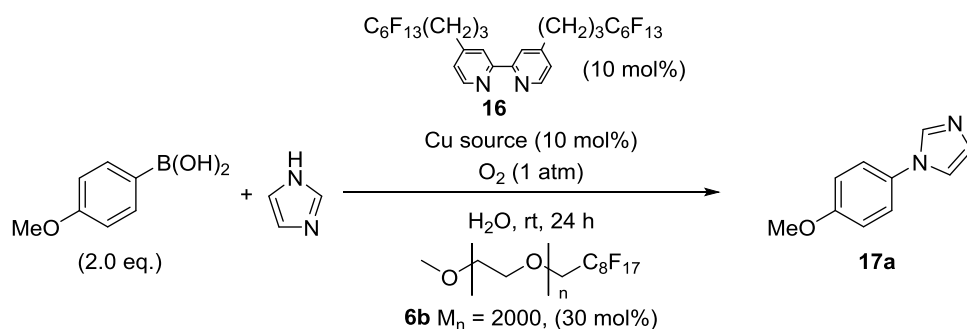
<div><div><div><div><div></div></div></div><div><div>2.0 eq.</div><div>17a</div></div></div></div>					
Entry	Ligand	Yield (%)	Entry	Ligand	Yield (%)
1	none	27	5	 14	67
2	 8	51	6	 15	83
3	 11	39	7	 16	78
4	 13	42	8	 A	26

Figure 9. Reaction using fluorous surfactant



続いて銅触媒について検討を行ったところ (**Table 11**), 酢酸銅を用いた場合に最も収率よく生成物が得られた (Entry 1 vs. 2–7).

Table 11. Effect of copper catalysts on *N*-arylation of imidazole



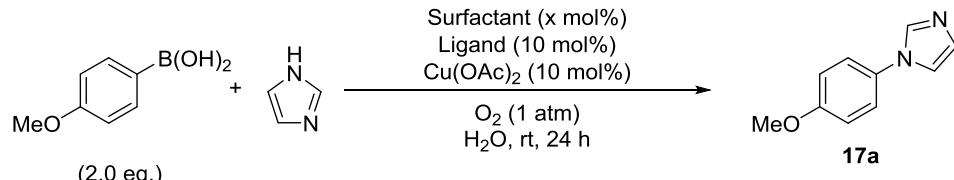
Entry	Cu source	Yield (%)
1	Cu(OAc) ₂	67
2	Cu(OTf) ₂	54
3	CuBr ₂	36
4	CuCl ₂	30
5	CuCl	61
6	CuI	62
7	Cu ₂ O	46

最後に、反応条件の精査、炭化水素鎖を疎水性基とする界面活性剤との反応性の比較を行った (**Table 12**). まず、フルオラス界面活性剤 (**6a–c**) の検討を行ったが、PEG の平均分子量は収率に大きな影響を与えないことが分かった (Entries 2–4). なお、当研究室の萩原が測

定した蛍光スペクトルの結果より、本反応系における **6c** の臨界ミセル濃度は 0.18–0.37 mol% であると考えられ、検討の際に添加した界面活性剤 **6c** の量は十分にミセルを形成する濃度であるといえる。

さらに、フルオラス界面活性剤・リガンドとの反応性の比較を行うため、炭化水素鎖を疎水性基とした界面活性剤・フルオラスリガンド (**16**) と同様にビピリジン骨格を有するリガンド **A** を用い、反応を行った (Entries 6–10). その結果、Triton X-100, Brij 30 を用いた際にフルオラス界面活性剤・リガンドを用いた反応系と同程度の良好な収率で目的生成物 (**17a**) を与えた (Entries 8 and 9 vs. 3). フルオラス界面活性剤・リガンドを用いた反応系について、さらに条件を精査した結果, **6b** を 50 mol% 用いることで収率の向上がみられ (Entry 11), Ar 雰囲気下では目的の反応はほとんど進行しなかった (Entry 13).

Table 12. Effect of surfactants and ligands on *N*-arylation of imidazole



Entry	Surfactant (mol%)	Ligand	Yield (%)
1	none	16	33
2	6a (30)	16	68
3	6b (30)	16	67
4	6c (30)	16	62
5	6b (30)	A	26
6	SDS (30)	A	21
7	TPGS (30)	A	53
8	Triton X-100 (30)	A	66
9	Brij 30 (30)	A	68
10	Brij S-100 (30)	A	53
11	6b (50)	16	78
12 ^a	6b (50)	16	77
13 ^b	6b (50)	16	Trace

^a Carried out under air. ^b Carried out under Ar.

$\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OMe}$

6a $M_n = 1000$

6b $M_n = 2000$

6c $M_n = 5000$

SDS

TPGS

Triton X-100

Brij 30 ($m = 4$)

Brij S-100 ($m = 100$)

$\text{C}_6\text{F}_{13}(\text{CH}_2)_3$

16

$(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{F}_{13}$

A

上述のモデル基質において良好に反応が進行したリガンドと界面活性剤の 3 つの組み合わせ、すなわち、Condition A: ligand **16** 10 mol%, fluorous surfactant **6b** 50 mol%, Condition B: ligand **A** 10 mol%, Triton X-100 50 mol%, Condition C: ligand **A** 10 mol%, Brij 30 50 mol% を用い、酢酸銅 10 mol%, 水溶媒中、室温、酸素雰囲気下という条件において、イミダゾールと様々なアリールボロン酸とのカップリング反応を行い、本反応の基質適用範囲の検討とその反応性の比較を行った (Table 13). なお、Condition B, C に関しては、Condition A との反応性の比較を行うため、界面活性剤の添加量をフルオラス界面活性剤を用いた際の最適条件である 50 mol% に統一し反応を行うこととした。

様々なフェニルボロン酸について検討を行ったところ、条件を選択することで、概ね良好な収率で目的の *N*-アリールイミダゾールが得られることが分かった (Entries 1–7). 4 位に電子供与性基を有するフェニルボロン酸や無置換のフェニルボロン酸では、フルオラス界面活性剤・フルオラスリガンドを用いた際 (Condition A) に最も高収率で反応が進行した (Entries 1–3). また、4 位に電子求引性基であるシアノ基やエトキシカルボニル基、2 位にメチル基を有するフェニルボロン酸では Condition B を用いた際に良好な収率で目的の生成物が得られた (Entries 4–6). 最後に、ハロゲン原子である塩素原子や臭素原子を有するフェニルボロン酸を用いた際には、Condition C が最も良い収率を与えた (Entries 7 and 8). またどの条件を用いた際にも、ハロゲン原子を損なうことなく目的の反応が進行したことから、本反応の官能基共存性の高さがうかがえる。

現在のところ、用いる芳香族ボロン酸によって最適条件が変化する理由については明確になっていない。考えられる理由の一つとして、それぞれの条件における反応場の環境の違いによって、脱ホウ素化体・ヒドロキシル化体などの副生成物の生成速度に差が生じている可能性がある。今後、各基質に対して副生成物の特定・収率の算出を行うことで、この理由について考察する予定である。

Table 13. Scope and limitation regarding arylboronic acids

ArB(OH)_2 (2.0 eq.) +
 $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O, rt, 24 h}]{\text{Cu(OAc)}_2 \text{ (10 mol\%)}, \text{O}_2 \text{ (1 atm)}}$
 Ar-1,2,4-triazole (**17a-h**)

Entry	ArB(OH) ₂	Product	Yield (%)		
			Condition A	Condition B	Condition C
1		 17a	78	66 ^a	68 ^a
2		 17b	72	—	58
3		 17c	73	<44 ^b	<46 ^b
4		 17d	21	52^c	Trace
5		 17e	21	59	22
6		 17f	69	80	64
7		 17g	49	24	74^d
8		 17h	26	61	74^d

^a 30 mol% of surfactant was used. ^b Including impurities. ^c 5 eq. of pyridine was used.^d Bipyridine was used instead of ligand **A**.Condition A: ligand **16** (10 mol%), fluorosurfactant **6b** (50 mol%)Condition B: ligand **A** (10 mol%), Triton X-100 (50 mol%)Condition C: ligand **A** (10 mol%), Brij 30 (50 mol%)

続いて、アミン求核剤について検討を行った (**Table 14**). ベンズイミダゾールや 2-フェニルイミダゾールに関しては、フルオラスリガンド・界面活性剤を用いた際に最も高い反応性で生成物を与えた (Entries 1 and 2, Condition A). 4-メチルイミダゾールを基質とした際には、過去の報告と同様、位置異性体混合物を与えることが分かった (Entry 3). ピラゾールを基質とした際はどの条件に付しても低収率に留まっており、今後の検討課題であるといえる (Entry 4).

Table 14. Scope and limitation regarding amines

Entry	H-NR ₂	Product	Yield (%)		
			Condition A	Condition B	Condition C
1		18a	78	51	23
2		18b	68	10	15
3		18c	48 (3:2)^a	44 (2:1) ^a	38 (3:1) ^a
4		18d	24	45	44

^a 4-Me : 5-Me selectivity reported in parentheses was determined by ¹H NMR analysis.

Condition A: ligand **16** (10 mol%), fluorosurfactant **6b** (50 mol%)

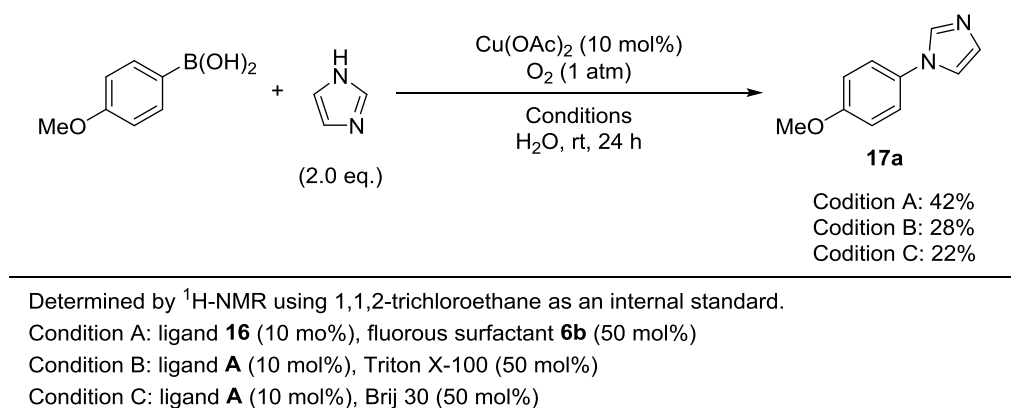
Condition B: ligand **A** (10 mol%), Triton X-100 (50 mol%)

Condition C: ligand **A** (10 mol%), Brij 30 (50 mol%)

また、本反応系が効率的に進行する理由の一つとして、界面活性剤が水中で形成するミセルが疎水的な反応場を提供し、芳香族ボロン酸の脱ホウ素化・ヒドロキシル化などの副反応の進行を抑制している可能性が考えられる。そこで、実際に副反応が抑制されているのであれば、比較的高価な芳香族ボロン酸の窒素求核剤に対する当量を減らすことができるのは

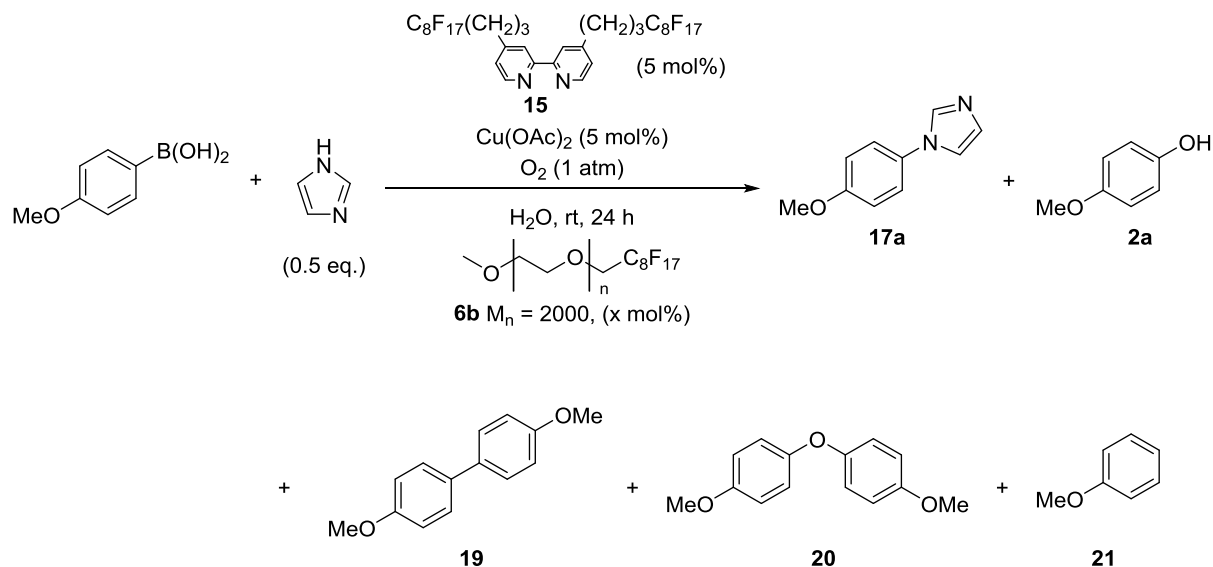
ないかと考え、芳香族ボロン酸に対してイミダゾールを 2 当量用いて検討を行った (**Scheme 41**). しかしながら、どの条件に付しても収率の低下がみられ、さらに副生成物としてフェノール体が確認された.

Scheme 41. Equivalent ratio of 4-methoxyphenylboronic acid and imidazole



そこで界面活性剤の効果を調べるために、プロピレンスパーサーを有するフルオラスビビリジンリガンド (**15**) を用い、フルオラス界面活性剤を添加しない条件および添加した条件下での反応性を比較した (**Table 15**). その結果、界面活性剤を添加しない系については、目的生成物 (**17a**) とホモカップリング体 (**19**) がわずかにみられるのみで、残りは原料回収となった (**Entry 1**). それに対し、フルオラス界面活性剤を添加した系においては、原料である芳香族ボロン酸は消失し、フェノール体 (**2a**), 副生したフェノールが原料である芳香族ボロン酸とカップリングして生成したと考えられるビアリアルエーテル体 (**20**), 脱ホウ素化の進行により生成するアニソール (**21**) が同程度の収率で得られた (**Entry 2**). 以上の結果から、界面活性剤の添加は副反応を抑制するのではなく、触媒活性や基質の可溶化に効果を有し、目的の反応を促進させていると考えられる.

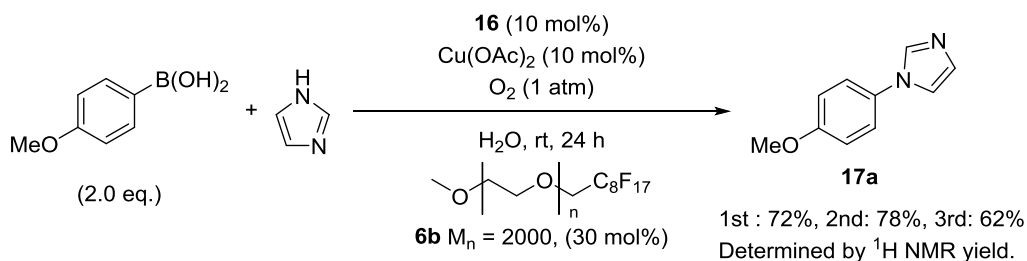
Table 15. Side reactions of 4-methoxyphenylboronic acid



Entry	x	17a (%)	2a (%)	19 (%)	20 (%)	21 (%)	SM (%)
1	0	8	—	4	—	—	74
2	15	41	21	—	19	16	—

最後に、フルオラス界面活性剤 **6b** の回収・再利用を目的とし、検討を行った (Scheme 42). その結果、ジエチルエーテルで分液を行い、水層を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、**6b** の回収・再利用が可能であることが明らかとなった. しかしながら、目的生成物の収率を低下させずに再利用できるのは 2 回までであり、界面活性剤の回収方法の改善が必要である.

Scheme 42. Recycle of fluorosurfactant (**6b**)



今回筆者は、銅触媒によるイミダゾールの *N*-アリアル化反応において、界面活性剤を用いることで、これまで報告例のほとんどない水を溶媒とした反応を達成した. 検討の結果、3

つの有効な反応系 (Condition A: fluorous ligand **16**, fluorous surfactant **6b**, Condition B: ligand **A**, Triton X-100, Condition C: ligand **A**, Brij 30) を見出し、最適な条件を選択することで、様々な基質に対して良好に反応が進行することが分かった。また特筆すべきは、フルオラス界面活性剤・フルオラスリガンドを有機合成反応へと応用した点である。本反応には、フルオラスビピリジン (**16**) が効果的なリガンドであることが判明し、種々のアリーールボロン酸との反応により高収率で目的の *N*-アリーールイミダゾール類 (**17**) を得た。本反応の開発により、フルオラス界面活性剤の有機合成における有用性がさらに増大するものと期待できる。

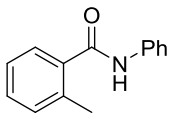
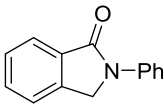
第 3 章 銅触媒 C(sp³)-H 結合官能基化を用いたイソインドリノン合成法の開発

第 1 節 銅触媒 C(sp³)-H 結合官能基化を用いたイソインドリノン合成法

銅触媒と過酸を用いた C(sp³)-N 結合形成反応を分子内へと応用し、従来のイソインドリノン合成法で必要であったパラジウム触媒や基質へのハロゲン原子の導入を必要としない、サステナブルケミストリーかつアトムエコノミーを指向した新規反応の開発を目指し、研究を開始した。

はじめに、2-メチルベンズアミド (**19a**) をモデル基質とし、ヨウ化銅を 10 mol%，過酸として di-*t*-butyl peroxide を用い、ベンゼン溶媒中、100 °C，Ar 雰囲気下にてリガンドの検討を行った (**Table 16**)。まず、リガンドを添加しない条件では、ほとんど反応が進行しないことを確認した (Entry 1)。次に、窒素配位子を検討したところ、ピリジンを用いた際に僅差ではあるが、最も収率よく目的のイソインドリノン (**20a**) が得られることが分かった (Entries 2-4)。続いて酸化剤の検討を行ったところ、di-*t*-butyl peroxide 以外では反応は進行しないことが判明した (Entries 5 and 6)。溶媒の検討を行ったところ、本反応は非極性溶媒中で進行し (Entries 4 and 7-9)，その中でも 1,2-dichloroethane (DCE) を用いた際に最も高い収率を与えた。また、DMF, DMSO などの高極性溶媒を用いた際には反応はほとんど進行しなかった (Entries 10 and 11)。

Table 16. Effect of reaction parameters for the synthesis of **20a**

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>19a</p> </div> <div style="margin: 0 20px; text-align: center;"> <math>\xrightarrow[\text{Solvent, 100 } ^\circ\text{C, 24 h}]{\text{CuI (20 mol\%) Ligand (x mol\%) Oxidant (2 eq.)}}</math> </div> <div style="text-align: center;">  <p>20a</p> </div> </div>				
Entry	Ligand (mol%)	Oxidant	Solvent	Yield (%) ^a
1	none	<i>t</i> BuOO <i>t</i> Bu	Benzene	Trace
2	Phen (40)	<i>t</i> BuOO <i>t</i> Bu	Benzene	15
3	Bipy (40)	<i>t</i> BuOO <i>t</i> Bu	Benzene	13
4	Pyridine (40)	<i>t</i> BuOO <i>t</i> Bu	Benzene	17
5	Pyridine (40)	<i>t</i> BuOOH	Benzene	N.R.
6	Pyridine (40)	<i>t</i> BuOOAc	Benzene	N.R.
7	Pyridine (40)	<i>t</i> BuOO <i>t</i> Bu	Toluene	22
8	Pyridine (40)	<i>t</i> BuOO <i>t</i> Bu	PhCl	50
9	Pyridine (40)	<i>t</i> BuOO <i>t</i> Bu	1,2-Dichloroethane	57
10	Pyridine (40)	<i>t</i> BuOO <i>t</i> Bu	DMF	0
11	Pyridine (40)	<i>t</i> BuOO <i>t</i> Bu	DMSO	Trace

^a Determined by ¹H-NMR using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

さらに詳細な反応条件の検討を行った (Table 17). まず銅触媒を精査したが、ヨウ化銅(I)を上回る結果は得られなかった (Entries 2–4 vs. 1). 続いてリガンドについて再度検討を行ったところ、電子求引性基を有するピリジンや2,6 位に嵩高い置換基を有するピリジンを用いた際には反応性の低下がみられた (Entries 5 and 6). 一方で、電子供与性基を有するピリジンを用いた際には収率の向上がみられ (Entries 7 and 8), DMAP を用いた際に高収率で目的生成物が得られた (Entries 8). 更なる環境負荷の軽減を目標とし、銅触媒・リガンドの量を減じて検討を行ったが、収率は低下することなく効率的に目的の反応が進行した (Entry 9). また、本反応を空気中で行なった場合には、収率の低下が観察された (Entry 10).

Table 17. Effect of reaction parameters for the synthesis of **20a** (2)

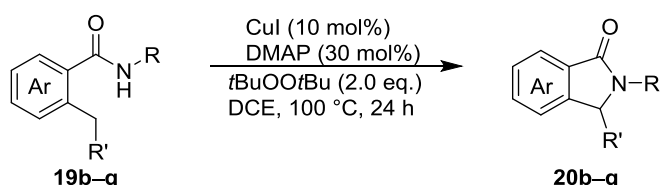
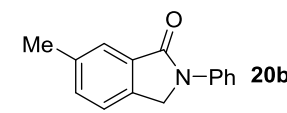
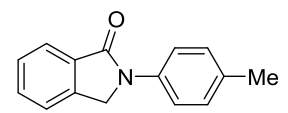
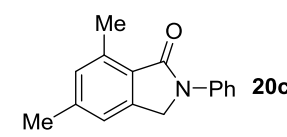
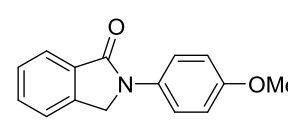
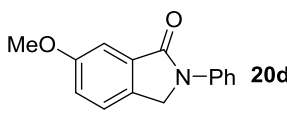
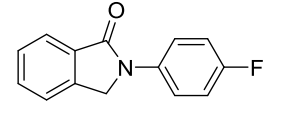
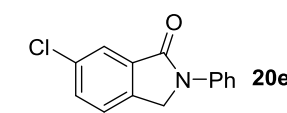
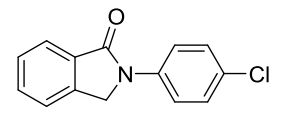
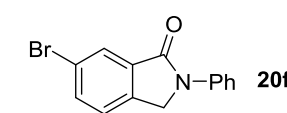
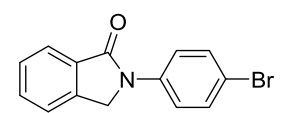
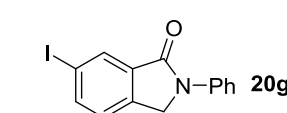
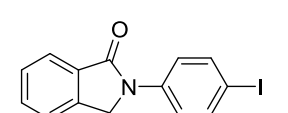
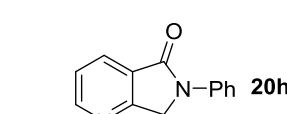
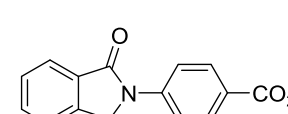
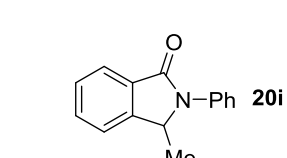
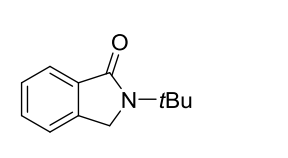
Entry	Cu (mol%)	Ligand (mol%)	Yield (%) ^a
1	CuI (20)	Pyridine (40)	57
2	Cu(OAc) ₂ (20)	Pyridine (40)	26
3	CuBr ₂ (20)	Pyridine (40)	46
4	CuBr (20)	Pyridine (40)	47
5	CuI (20)	4-CN-Py (40)	19
6	CuI (20)	2,6-di- <i>t</i> Bu-Py (40)	8
7	CuI (20)	4-OMe-Py (40)	65
8	CuI (20)	DMAP (40)	86
9	CuI (10)	DMAP (30)	85 (82) ^b
10 ^c	CuI (10)	DMAP (30)	67

^a Determined by ¹H-NMR using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.^b Isolated yield in parentheses. ^c Under air.

これまでに最適化した条件, すなわち, CuI 10 mol%, DMAP 30 mol%, di-*t*-butyl peroxide 2 当量, DCE 溶媒中, 100 °C, Ar 雰囲気下にて, 本反応の基質適用範囲の検討を行った (**Table 18**). まず, ベンズアミド側のベンゼン環上に置換基を有する基質にて反応を行った (Entries 1–8). メチル基, メトキシ基などの電子供与性基を有する基質では, 良好な収率で対応するインドリノン体を得られた (Entries 1–3). また, ハロゲンを有する基質では置換基を損なうことなく反応が進行し, 中程度の収率で目的の生成物を得られた (Entries 4–6). ピリジン環を有する基質では, 低収率ながら反応が進行することが判明した (Entry 7). また, 2 位にエチル基を有する基質に対しては, 良好な収率にて目的の環化体を与えた (Entry 8).

続いて, アニリン上の置換基について検討を行ったところ, その電子状態に関わらず, 中程度から高収率にて目的生成物を得られることが分かった (Entries 9–15). 最後にアミドの窒素上の置換基として, *t*-Bu 基を有する基質に対しても, 本反応は適用可能であった (Entry 16).

Table 18. C(sp³)-H functionalization of various 2-alkyl-N-arylbenzamides

					
Entry	Product	Yield (%)	Entry	Product	Yield (%)
1	 20b	84	9	 20j	70
2	 20c	70	10	 20k	66
3	 20d	quant.	11	 20l	quant. ^a
4	 20e	53	12	 20m	70 ^a
5	 20f	50 ^a	13	 20n	57
6	 20g	44	14	 20o	quant. ^a
7	 20h	21 ^b	15	 20p	74 ^a
8	 20i	46 ^a	16	 20q	50

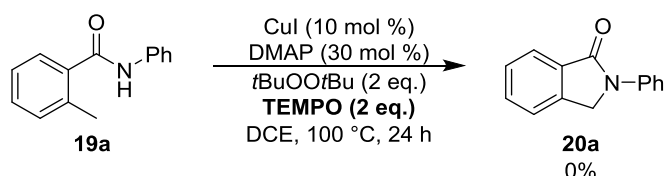
^a Reaction was run at 120 °C. ^b Determined by ¹H-NMR using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

第 2 節 反応機構の考察

前節までに確立した銅触媒によるイソインドリノン合成における反応機構に関して考察を行った。

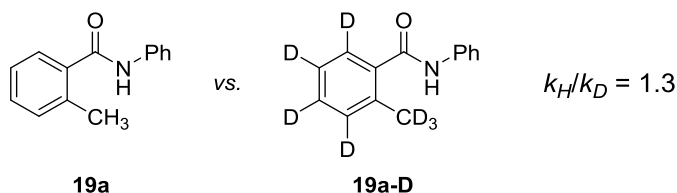
まず、本反応がラジカル経路で進行しているかを検討するため、最適条件にラジカル補足剤である TEMPO を添加し反応を行ったところ、反応は阻害され、目的のイソインドリノン体 (**20a**) は全く得られなかった (Scheme 43)。これは、本反応がラジカルを経由する機構で進行していることを示唆する結果である。

Scheme 43. Radical scavenger experiment



続いて、分子間同位体効果についての検討を行った (Figure 10)。ベンズアミド側の 2-トリル基上の水素がすべて重水素で置換された基質 (**19a-D**) を調製し、**19a** との反応速度の比より分子間同位体効果 (k_H/k_D) を算出したところ、 $k_H/k_D = 1.3$ という値が得られた。この結果より、C–H 結合の切断は本プロセスの律速段階には関与していないと考えられる。

Figure 10. Intermolecular kinetic isotope effect from separate reactions

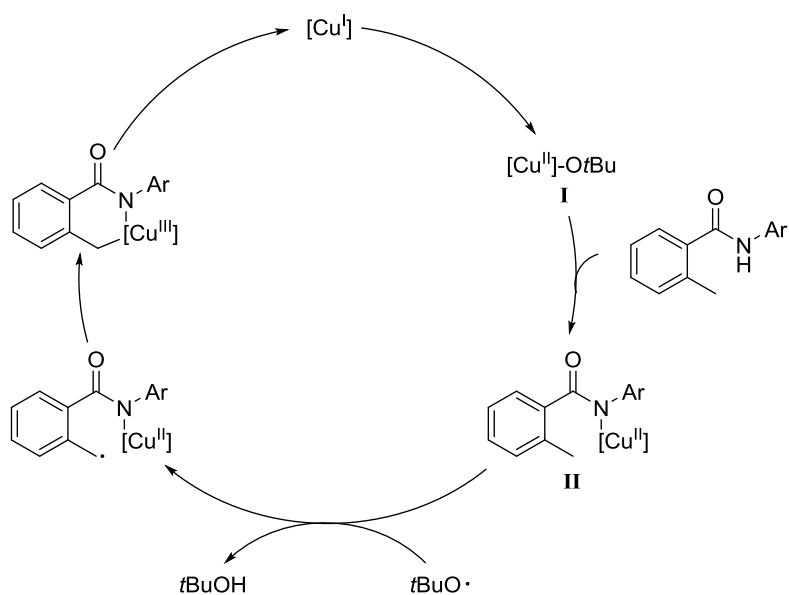


上記の実験結果と、銅触媒による C(sp³)–H アミノ化反応の以前の報告を参考に、現時点で想定される反応機構を以下に示す (Figure 11).^{44g}

まず、一価の銅によって di-*t*-butyl peroxide が開裂し、*t*-ブトキシラジカルと銅錯体 **I** が生

成する．次に基質のアミド基との配位子交換が進行することで，銅錯体 **II** が生成し，*t*-ブトキシラジカルがベンジル位の水素を引き抜くことで，ベンジル位にラジカルが発生する．最後に，三価の銅錯体を經由し還元的脱離が進行することで，イソインドリノン体が生成し，一価の銅が再生する．

Figure 11. Plausible mechanism



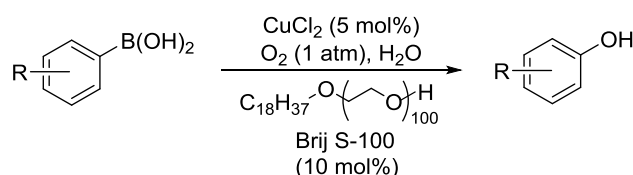
今後，律速段階の特定を目指すとともに，さらに詳細な反応機構の解明に向けた検討を行っていく予定である．

結論

本論文において筆者は、グリーンサステナブルケミストリーを指向した有機合成反応の開発を行った。具体的には、(1) 地殻埋蔵量の多いベースメタルの使用、(2) 安価で環境負荷の小さい水を溶媒とした反応を目標に本研究に取り組んだ。

第 1 章では、界面活性剤を利用した銅触媒による水中でのアリールボロン酸のヒドロキシル化反応について述べた (Scheme 44)。検討の結果、酸素雰囲気下、 CuCl_2 5 mol%, Brij S-100 10 mol%, 水溶媒中、室温という最適化条件を見出した。本反応は電子求引性基を有する基質では 60°C まで昇温する必要があるものの、高い官能基共存性を示し、従来のヒドロキシル化反応で必要であったリガンドや塩基、高温条件を必要としないため、環境調和性に優れた簡便かつ実用的なフェノール合成法であるといえる。複素環を有するボロン酸での収率の向上、更に詳細な反応機構の解明は今後の課題である。

Scheme 44. Copper-catalyzed oxidative hydroxylation of arylboronic acids using surfactant in water

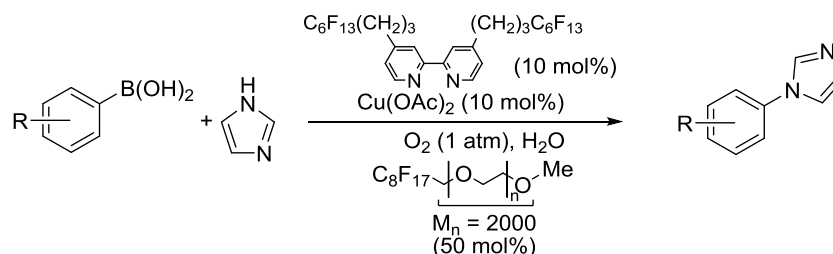


第 2 章では、界面活性剤を利用した水中での銅触媒によるイミダゾール化合物の *N*-アリール化反応について述べた (Scheme 45)。本研究では、炭化水素を疎水性基として有する界面活性剤だけでなく、フルオラスリガンドを用いることでパーフルオロアルキル基を有するフルオラス界面活性剤が有用であることを見出した。

これまで銅触媒による *N*-アリール化反応は、触媒・基質の水に対する溶解性の低さや芳香族ボロン酸に対する副反応の進行から、水を溶媒とした報告がほとんどなく、本研究によって新たな環境調和型プロセスを開発できたといえる。また、フルオラス界面活性剤を用いた有機反応は、未だ報告例がほとんどなく、その興味深い特徴を生かした反応の開発が期待さ

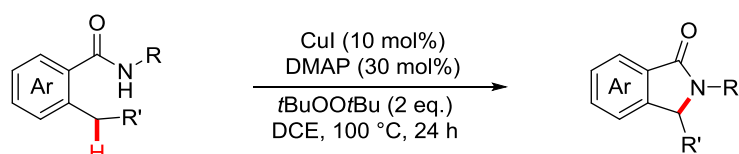
れており，本反応の開発によりフルオラス界面活性剤の新しい可能性を見出せたといえる．

Scheme 45. *N*-Arylation of imidazole in water using fluorous surfactant



第 3 章では，銅触媒による $C(sp^3)-H$ 結合官能基化を用いたイソインドリノン合成法について述べた (Scheme 46)．種々検討の結果，Ar 雰囲気下，CuI 10 mol%，DMAP 30 mol%，di-*t*-butyl peroxide 2 当量，DCE 溶媒中，100 °C という最適条件を見出し，様々な 2-alkylbenzanilide 類に適用する事により高収率で閉環体であるイソインドリノン類が得られた．本手法は，従来法で必要であった基質へのハロゲン原子の導入や高価なパラジウム触媒を必要としない原子効率がよく環境調和性に優れた簡便なイソインドリノン骨格構築法であるといえる．

Scheme 46. Cu-catalyzed $C(sp^3)-H$ aminative cyclization of 2-alkyl-*N*-arylbenzamides



References

- ¹ (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1998; (b) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686; (c) Bolm, C.; Beckmann O.; Dabard, O. G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *37*, 1198.
- ² (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866; (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437; (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- ³ (a) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683; (b) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; (c) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- ⁴ *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*; Evano G.; Blanchard, N., Ed., John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2014.
- ⁵ (a) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095; (b) Li C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68; (c) Lindstorm, U. M., Ed.; *Organic Reactions in Water*; Wiley-Blackwell: New York, NY, 2007; (d) Simon, M.-O.; Li, C.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415.
- ⁶ (a) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275; (b) Otto, S.; Engberts J. B. F. N.; Kwak, J. C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9517; (c) Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11041; (d) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Aratake, S.; Okano, T.; Obi, K. *Org. Lett.* **2007**, *10*, 21.
- ⁷ (a) Matsushita, M.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6632; (b) Firouzbadi, H.; Iranpoor, N.; Gholinejad, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7079; (c) Uozumi Y.; Nakao, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 194; (d) Font, D.; Sayalero, S.; Bastero, A.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337.
- ⁸ Wu, X.; Liu, J.; Li, X.; Zanoliti-Gerosa, A.; Hancock, F.; Vinci, D.; Ruan, J.; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6718; (b) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 581; (c) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638; (d) Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6173; (e)

Basle, O.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1047; (f) Li, H.-J.; Zhao, J.-L.; Chen, Y.-J.; Liu, L.; Wang, D.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2005**, *7*, 61.

⁹ (a) Dwars, T.; Paetzold, E.; Oehme, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7174; (b) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59; (c) La Sorella, G.; Strukul, G.; Scarso, A. *Green Chem.* **2015**, *17*, 644.

¹⁰ Manabe, K.; Imamura, S.; Sun, X.-M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11971.

¹¹ Motoda, D.; Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1860.

¹² (a) Nishikata, T.; Abela, A. R.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 781; (b) Krasovskiy, A.; Duplais C.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4742; (c) Lessi, M.; Masini, T.; Nucara, L.; Bellina, F.; Rossi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 501; (d) Gottardo, M.; Scarso, A.; Paganelli S.; Strukul, G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2251; (e) Cavarzan, A.; Scarso, A.; Strukul, G. *Green Chem.* **2010**, *12*, 790; (f) Cicco, S. R.; Farnola, G. M.; Martinelli, C.; Naso, F.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2275; (g) Samant B. S.; Kabalka, G. W. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7236; (h) Yang, F.; Klumphu, P.; Liang, Y.-M.; Lipshutz, B. H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 936; (i) Bhattacharjya, A.; Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1122; (j) Bhattacharjya, A.; Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7401; (k) Fennewald, J. C.; Landstrom, E. B.; Lipshutz, B. H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3608.

¹³ (a) Lipshutz, B. H.; Traft, B. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1329; (b) Lipshutz, B. H.; Peterson, T. B.; Abera, A. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333; (c) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379; (d) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Leong, W. W. Y.; Taft, B. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5061.

¹⁴ Nishimoto, K.; Kim, S.; Kitano, Y.; Tada, M.; Chiba, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5545.

¹⁵ (a) Yi, W. B.; Cai, C. *J. Fluor. Chem.* **2009**, *130*, 1054; (b) Xiao, Z.; Hu, H.; Ma, J.; Chen, Q.; Guo, Y. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 939; (c) Jochyms, Q.; Mignard, E.; Vincent, J. M. *J. Fluor. Chem.* **2015**, *177*, 11.

- ¹⁶ Jochyms, Q.; Guillot, P.; Mignard, E.; Vincent, J.-M. *Dalton. Trans.* **2015**, *44*, 19700.
- ¹⁷ Hoang, K. C.; Mecozzi, S. *Langmuir* **2004**, *20*, 7347.
- ¹⁸ Hagihara, T. *Master's Thesis*, **2011**, Tohoku University.
- ¹⁹ Inamoto, K.; Nozawa, K.; Kadokawa, J.; Kondo, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7794.
- ²⁰ Tyman, J. H. P. *Synthetic and Natural Phenols*, Elsevier, New York, 1996.
- ²¹ (a) Fyfe, C. A. *The Chemistry of the Hydroxyl Group*; Patai, S., Ed.; Wiley Interscience: New York, 1971, vol. 1; (b) Kotschy A.; Timári, G. *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*; Springer: Dordrecht, 2005; (c) *The Chemistry of Phenols*; Rappoport, Z., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- ²² Hock, H.; Lang, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1944**, *77*, 257.
- ²³ (a) Ainley, A. D.; Challenger, F. *J. Chem. Soc.* **1930**, 2171; (b) Simon, J.; Salzbrunn, S.; Prakash, G. K. S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 633.
- ²⁴ Webb, K. S.; Levy, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5117.
- ²⁵ Maleczka, E. R.; Shi, F.; Holmes, D.; Smith, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7792.
- ²⁶ (a) Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694; (b) Willis, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3402; (c) Chen, G.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 473; (d) Gallon, B. J.; Kojima, R. W.; Kaner, R. B.; Diaconescu, P. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7251; (e) Schulz, T.; Torborg, C.; Schäffner, B.; Huang, J.; Zapf, A.; Kadyrov, R.; Börner, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 918; (f) Sergeev, A. G.; Schulz, T.; Torborg, C.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7595.
- ²⁷ Tlili, A.; Xia, N.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8725.
- ²⁸ Xu, J.; Wang, X.; Shao, C.; Su, D.; Cheng, G.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1964.
- ²⁹ Inamoto, K.; Nozawa, K.; Yonemoto, M.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11775.
- ³⁰ Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382.
- ³¹ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.
- ³² (a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933;

(b) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937; (c) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941; (d) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400; (e) Qiao, J. X.; Lam, P. Y. S. *Synthesis* **2011**, 829; See also: (f) Chan, D. M. T.; Lam, P. Y. S. *Boronic Acids*; Hall, D. G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005, Chapter 5, p 205.

³³ Collman, J. P.; Zhong, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1233.

³⁴ (a) Molecular sieves are generally employed as water scavengers for the Chan-Lam coupling. (b) For mechanistic studies of phenol-forming side reactions, see: Lam, P. Y. S.; Bonne, C.; Vincent, G.; Clark, C. G.; Combs, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 16914; (c) See also Refs. 32b and 32f.

³⁵ Collman, J. P.; Zhong, M.; Zeng, L.; Costanzo, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1528.

³⁶ *Modern Amination Reactions*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.

³⁷ (a) Leung, S. K. Y.; Tsui, W. M.; Huang, J. S.; Che, C. M.; Liang, J. L.; Zhu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16629; (b) Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6825; (c) Rice, G. T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11707; (d) Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2009**, 5061; (e) Barman, D. N.; Liu, P.; Houk, K. N.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2010**, 29, 3404; (f) Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1926; (g) Kim, H. J.; Kim, J.; Cho, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16382; (h) Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Chan, P. W. H. *Chem. Rec.* **2011**, 11, 331; (i) Ramirez, T. A.; Zhao, B.; Shi, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 931; (j) Ni, Z.; Zhang, Q.; Xiong, T.; Zheng, Y.; Li, Y.; Zhang, H.; Zhang, J.; Liu, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1244; (k) Zhang, Q.; Chen, K.; Rao, W.; Zhang, Y.; Chen, F. J.; Shi, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13588; (l) Wu, X.; Zhao, Y.; Zhang, G.; Ge, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3706.

³⁸ Iglesias, A.; Álvarez, R.; de Lera, Á. R.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2225.

³⁹ Albone, D. P.; Challenger, S.; Derrick, A. M.; Fillery, S. M.; Irwin, J. L.; Parsons, C. M.; Takada, H.; Taylor, P. C.; Wilson, D. *J. Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 107.

- ⁴⁰ Gephart, R. T.; Warren, T. H. *Organometallics* **2012**, *31*, 7728.
- ⁴¹ Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *80*, 756.
- ⁴² (a) Eames, J.; Watkinson, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3567; (b) Andrus, M. B.; Lashley, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845; (d) Mayoral, J. A.; Rodríguez-Rodríguez, S.; Salvatella, L. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 9274; (e) Gephart, R. T.; McMullin, C. L.; Sapiezynski, N. G.; Jang, E. S.; Aguila, M. J. B.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17350; (g) Tran, B. L.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17292.
- ⁴³ Eames, J.; Watkinson, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3567.
- ⁴⁴ (a) Pelletier, G.; Powell, D. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6031; (b) Wiese, S.; Badiei, Y. M.; Gephart, R. T.; Mossin, S.; Varonka, M. S.; Melzer, M. M.; Meyer, K.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8850; (c) Powell, D. A.; Fan, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2726; (d) Xia, Q.; Chen, W.; Qiu, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7577; (e) Xia, Q.; Chen, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9366; (f) Gephart, R. T.; Huang, D. L.; Aguila, M. J. B.; Schmidt, G.; Shahu, A.; Warren, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6488; (g) Tran, B. L.; Li, B.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2555; (h) Chikkade, P. K.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3195.
- ⁴⁵ Zeng, H.-T.; Huang, J.-M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4276.
- ⁴⁶ (a) Ravikumar, K. *Acta Cryst.* **1994**, *50*, 589; (b) Lawrence, N. J.; Liddle, J.; Bushell, S. M.; Jackson, D. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 457; (c) Csende, F.; Miklós, F.; Porkoláb, A. *Arkivoc* **2013**, 378.
- ⁴⁷ (a) Nozawa, Y.; Yamamoto, K.; Ito, M.; Sakai, N.; Mizoue, K.; Mizobe, F.; Hanada, K. *J. Antibiotics* **1997**, *50*, 635; (b) Nozawa, Y.; Ito, M.; Sugawara, K.; Hanada, K.; Mizoue, K. *J. Antibiotics* **1997**, *50*, 641; (c) Inoue, S.; Kim, R.; Hoshino, Y.; Honda, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1974; (d) Jacolot, M.; Jean, M.; Tumma, N.; Bondon, A.; Chandrasekhar, S.; van de Weghe, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7169.
- ⁴⁸ (a) Tamaoki, T.; Nomoto, H.; Takahashi, I.; Kato, Y.; Morimoto, M.; Tomita, F. *Biochem. Biophys.*

- Res. Commun.* **1986**, *135*, 397; (b) Link, J. T.; Raghavan, S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 552; (c) Toledo, L. M.; Lydon, N. B. *Structure* **1997**, *5*, 1551.
- ⁴⁹ (a) Khan, M. W.; Reza, A. F. G. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11204; (b) Cho, C. S.; Ren, W. X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2097; (c) Rousseaux, S.; Gorelsky, S. I.; Chung, B. K. W.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10692; (d) Bhakuni, B. S.; Yadav, A.; Kumar, S.; Patel, S.; Sharma, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2944.
- ⁵⁰ (a) Orito, K.; Miyazawa, M.; Nakamura, T.; Horibata, A.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Yamazaki, T.; Tokuda, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951; (b) Cao, H.; McNamee, L.; Alper, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5281; (c) Marosvölgyi-Haskó, D.; Takács, A.; Riedl, Z.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1036.
- ⁵¹ Verma, A.; Patel, S.; Meenakshi, M.; Kumar, A.; Yadav, A.; Kumar, S.; Jana, S.; Sharma, S.; Prasad, C. D.; Kumar, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1371.
- ⁵² Nozawa-Kumada, K.; Kadokawa, J.; Kameyama, T.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2015**, *15*, 4479.
- ⁵³ Park, J. S.; Baik, K. U.; Son, H. J.; Lee, J. H.; Lee, S. J.; Cho, J. Y.; Park, J.; Yoo, E. S.; Byun, Y. S.; Park, M. H. *Arch. Pharmacol. Res.* **2000**, *23*, 332.
- ⁵⁴ Cavarzan, A.; Scarso, A.; Strukul, G. *Green Chem.* **2010**, *12*, 790.
- ⁵⁵ Minkler, S. R. K.; Lipshutz, B. H.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7820.
- ⁵⁶ Hait, S. K.; Moulik, S. P. *J. Surfactants Deterg.* **2001**, *4*, 303.
- ⁵⁷ Lam, S. Y. P.; Bonne, D.; Vincent, G.; Clark, G. V.; Combs, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1691.
- ⁵⁸ Ribas, X.; Jackson, D. A.; Donnadiou, B.; Mahia, J.; Parella, T.; Xifra, R.; Hedman, B.; Hodgson, K. O.; Llobet, A.; Stack, T. D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2991.
- ⁵⁹ Tromp, M.; Van Strijdonck, G. P. F.; Van Berkel, S. S.; Van Den Hoogenband, A.; Feiters, M. C.; De Bruin, B.; Fiddy, S. G.; Van Der Eerden, A. M. J.; Van Bokhoven, J. a.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; Koningsberger, D. C. *Organometallics* **2010**, *29*, 3085.
- ⁶⁰ Uozumi, Y.; Nakao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 194.

⁶¹ Ragagnin, G.; Betzemeier, B.; Quici, S.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3985.

Experimental Section

General Comments

Melting points (mp) were determined with a Yazawa micro melting point apparatus and uncorrected. Infrared (IR) data were recorded on SensIR ATR (Attenuated Total Reflectance) FT-IR. Absorbance frequencies are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}). NMR data were recorded on a JEOL AL400 (400 MHz) or JEOL ECA600 (600 MHz) spectrometer. Chemical shifts are expressed in δ (parts per million, ppm) values and coupling constants are expressed in hertz (Hz). ^1H NMR spectra were referenced to tetramethylsilane as an internal standard or to a solvent signal (CDCl_3 : 7.26 ppm). ^{13}C NMR spectra were referenced to tetramethylsilane as an internal standard or to a solvent signal (CDCl_3 : 77.0 ppm). The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = double doublet, br = broad singlet. Low and high resolution mass spectra (LRMS and HRMS) were obtained from Mass Spectrometry Resource, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, on a JEOL JMS-DX 303 and JMS-700/JMS-T 100 GC spectrometer respectively.

Materials

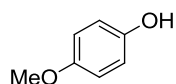
All commercially available materials including copper and palladium salts were purchased from Tokyo Kasei Co., Aldrich Inc. and other commercial suppliers and were used as received. Flash column chromatography was performed with Kanto silica gel 60 N (spherical, neutral, 70–230 mesh).

Chapter 1

Representative Procedure for Oxidative Hydroxylation of 4-Methoxyphenylboronic Acid (Table 2, Entry 8)

Under an O₂ atmosphere, a mixture of 4-methoxyphenylboronic acid (**1a**) (45.6 mg, 0.30 mmol), CuCl₂ (2.0 mg, 0.015 mmol) and Brij S-100 (140.1 mg, 0.030 mmol) in H₂O (4 mL) was stirred for 6 h at rt. The reaction mixture was diluted with brine and extracted with AcOEt (30 mL × 3), and then the combined organic layer was dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by SiO₂ column chromatography (gradient elution; 10–30% AcOEt in hexane) to give 4-methoxyphenol (**2a**) (34.9 mg, 95%).

4-Methoxyphenol (**2a**)



Obtained as yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.76 (s, 3H), 4.43 (br, 1H), 6.75–6.80 (m, 4H).

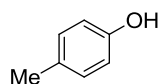
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 55.8, 114.9, 116.1, 149.6, 153.4.

LRMS (EI) *m/z*: 124 (M⁺).

HRMS Calcd. for C₇H₈O₂: 124.0524, found: 124.0527.

IR (neat): 3384, 2955, 2835, 1605, 1441, 1233, 1180, 1035, 826, 734 cm⁻¹.

4-Methylphenol (**2b**)



Obtained as yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.27 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 6.73 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz).

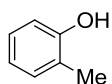
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 20.4, 115.1, 129.97, 130.05, 153.2.

LRMS (EI) m/z : 108 (M^+).

HRMS Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$: 108.0575, found: 108.0550.

IR (neat): 3401, 3293, 3204, 2924, 1614, 1361, 1221, 1170, 811, 738 cm^{-1} .

2-Methylphenol (2c)



Obtained as yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.25 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.85 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.06–7.13 (m, 2H).

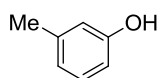
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 15.7, 114.9, 120.7, 123.7, 127.1, 131.0, 153.7.

LRMS (EI) m/z : 108 (M^+).

HRMS Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$: 108.0575, found: 108.0562.

IR (neat): 3506, 3299, 2958, 2924, 1443, 1346, 1169, 1006, 930, 751 cm^{-1} .

3-Methylphenol (2d)



Obtained as yellow oil.

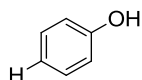
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 6.62–6.66 (m, 2H), 6.75 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 21.3, 112.3, 116.0, 121.6, 129.4, 139.8, 155.4.

LRMS (EI) m/z : 108 (M^+).

HRMS: Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$: 108.0575, found: 108.0556.

IR (neat): 3356, 2923, 2855, 1703, 1614, 1463, 1268, 1247, 928, 733 cm^{-1} .

Phenol (2e)

Obtained as colorless oil.

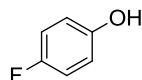
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 4.69 (s, 1H), 6.83 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 6.93 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.22–7.26 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 115.3, 120.8, 129.6, 155.5.

LRMS (EI) m/z : 94 (M^+).

HRMS Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$: 94.0419, found: 94.0404.

IR (neat): 3333, 2360, 1933, 1596, 1474, 1367, 1229, 1071, 810, 690 cm^{-1} .

4-Fluorophenol (2f)

Obtained as yellow oil.

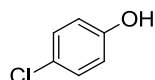
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 4.66 (s, 1H), 6.75–6.79 (m, 2H), 6.90–6.95 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 116.0 (d, $J_{\text{FC}} = 22.9$ Hz), 116.2 (d, $J_{\text{FC}} = 8.2$ Hz), 151.6 (d, $J_{\text{FC}} = 2.5$ Hz), 157.3 (d, $J_{\text{FC}} = 238.4$ Hz).

LRMS (EI) m/z : 112 (M^+).

HRMS Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_5\text{FO}$: 112.0324, found: 112.0336.

IR (neat): 3403, 2924, 2853, 2362, 1724, 1497, 1457, 1288, 1199, 669 cm^{-1} .

4-Chlorophenol (2g)

Obtained as yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 4.75 (s, 1H), 6.77 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz).

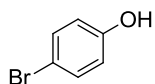
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 116.6, 125.7, 129.5, 154.1.

LRMS (EI) m/z : 128 (M^+).

HRMS Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClO}$: 128.0029, found: 128.0000.

IR (neat): 3323, 3252, 2922, 2853, 1493, 1359, 1224, 1092, 824, 719 cm^{-1} .

4-Bromophenol (2h)



Obtained as yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 4.75 (s, 1H), 6.72 (d, 2H, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.33 (d, 2H, $J = 9.0\text{ Hz}$).

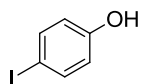
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 112.9, 117.2, 132.5, 154.6.

LRMS (EI) m/z : 172 (M^+).

HRMS Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrO}$: 171.9524, found: 171.9549.

IR (neat): 3398, 3191, 3092, 1487, 1252, 1157, 1070, 822, 768, 680 cm^{-1} .

4-Iodophenol (2i)



Recrystallized from hexane, colorless prisms, mp $94\text{--}95\text{ }^\circ\text{C}$ (lit¹ mp $89\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 4.71 (s, 1H), 6.62 (d, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.52 (d, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$).

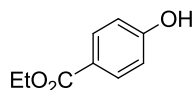
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 82.6, 117.8, 138.4, 155.3.

LRMS (EI) m/z : 220 (M^+).

HRMS Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_5\text{IO}$: 219.9385, found: 219.9381.

IR (neat): 3372, 2353, 2342, 671 cm^{-1} .

4-Ethoxycarbonylphenol (2j)



Recrystallized from AcOEt/hexane, yellow plates, mp 116–117 °C (lit.² mp 116–118 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 1.38 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 4.34 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 5.14 (s, 1H), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.97 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz).

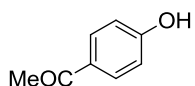
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 14.3, 61.0, 115.3, 122.4, 131.9, 160.4, 167.2.

LRMS (EI) *m/z*: 166 (M⁺).

HRMS Calcd. for C₉H₁₀O₃: 166.0630, found: 166.0634.

IR (neat): 3219, 3152, 2928, 1668, 1590, 1444, 1234, 1105, 954, 697 cm⁻¹.

4-Acetylphenol (2k)



Recrystallized from AcOEt/hexane, colorless prisms, mp 110–111 °C (lit.³ mp 115–117 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.56 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz).

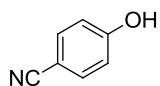
¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 26.3, 115.3, 130.4, 131.0, 160.2, 197.1.

LRMS (EI) *m/z*: 136 (M⁺).

HRMS Calcd. for C₈H₈O₂: 136.0524, found: 136.0529.

IR (neat): 3313, 2996, 2360, 1662, 1577, 1357, 1279, 1108, 962, 668 cm⁻¹.

4-Cyanophenol (2l)



Recrystallized from Et₂O/hexane, colorless prisms, mp 111–113 °C (lit.⁴ mp 111–112 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 6.17 (s, 1H), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz).

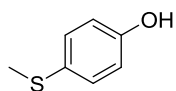
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 103.7, 116.4, 119.1, 134.3, 159.8.

LRMS (EI) m/z : 119 (M^+).

HRMS Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}$: 119.0371, found: 119.0369.

IR (neat): 3321, 3226, 2231, 1510, 1374, 1282, 1167, 1006, 835, 772 cm^{-1} .

4-(Methylthio)phenol (2m)



Recrystallized from AcOEt/hexane, colorless plates, mp 87–89 °C (lit.⁵ mp 85 °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.44 (s, 3H), 4.78 (br.s, 1H), 6.77–6.80 (m, 2H), 7.21–7.25 (m, 2H).

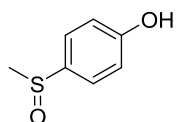
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 18.1, 116.0, 129.0, 130.4, 154.0.

LRMS (EI) m/z : 140 (M^+).

HRMS Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_8\text{OS}$: 140.0296, found: 140.0257.

IR (neat): 3375, 1588, 1494, 1363, 1236, 1176, 1010, 975, 955, 701 cm^{-1} .

4-(Methylsulfinyl)phenol (3)



Recrystallized from AcOEt/hexane, colorless prisms, mp 110–111 °C (lit.⁶ mp 103.5–104 °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.74 (s, 3H), 6.96 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz).

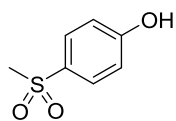
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 43.2, 116.3, 126.0, 133.9, 160.2.

LRMS (EI) m/z : 156 (M^+).

HRMS Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$: 156.0245, found: 156.0244.

IR (neat): 3128, 1581, 1499, 1440, 1274, 1229, 1087, 1007, 957, 837 cm^{-1} .

4-(Methylsulfonyl)phenol (4)



Recrystallized from AcOEt/hexane, colorless prisms, mp 93–95 °C (lit.⁷ mp 94–96 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.04 (s, 3H), 6.96–6.98 (m, 2H), 7.79–7.82 (m, 2H).

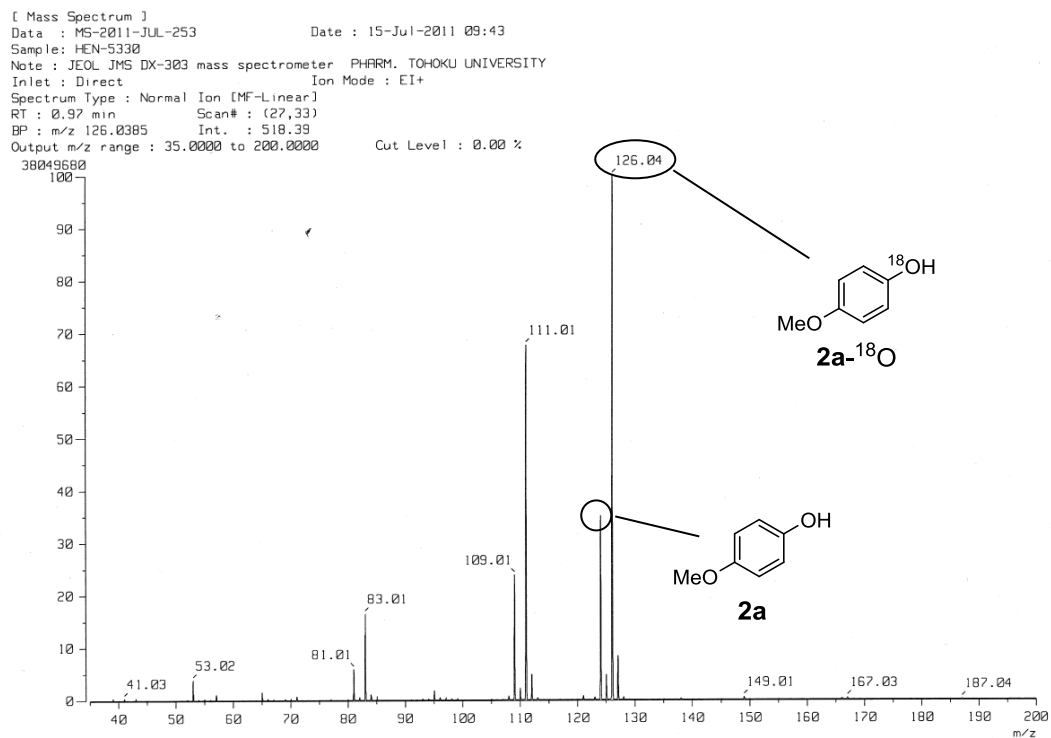
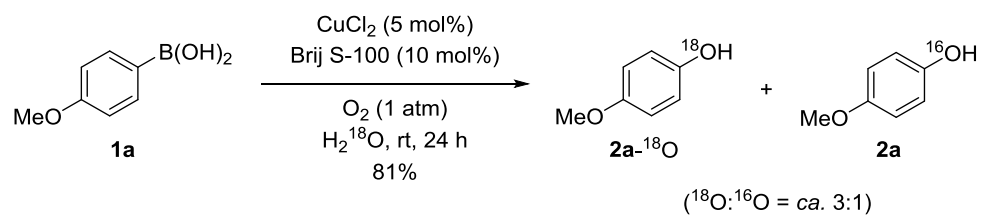
¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 44.9, 116.1, 129.8, 132.0, 160.6.

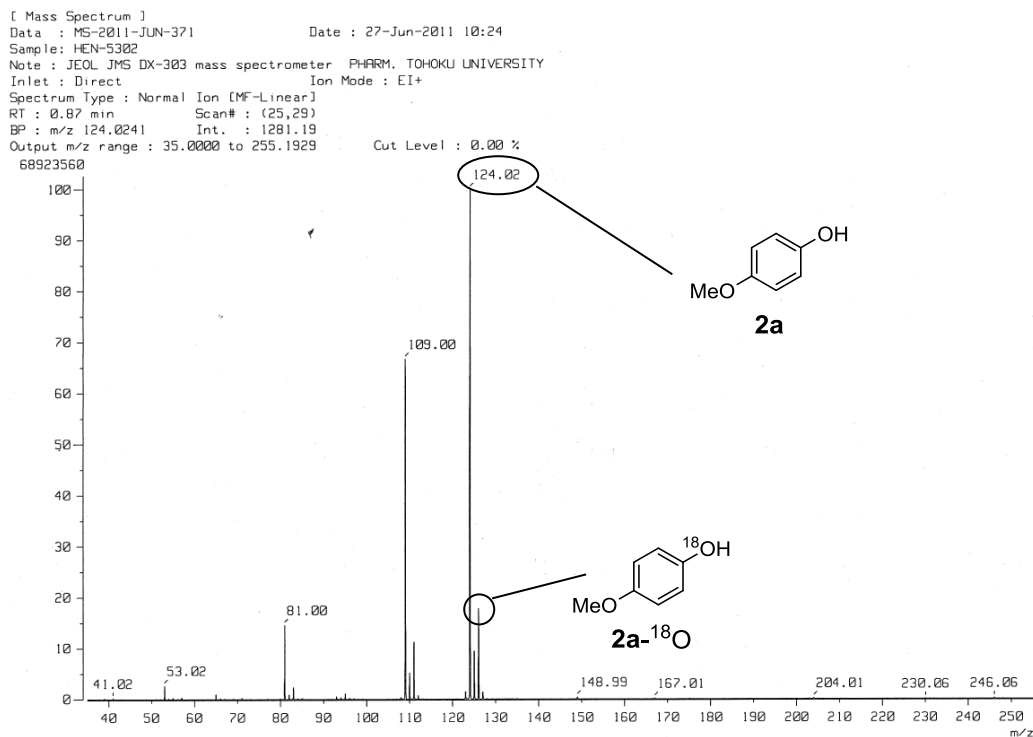
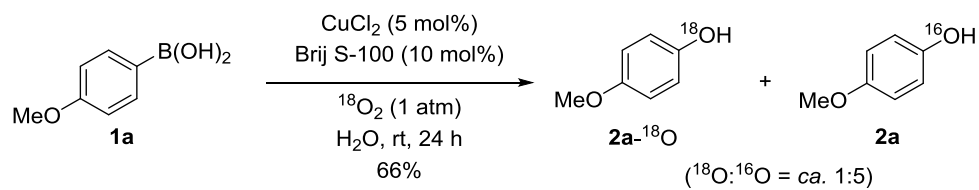
LRMS (EI) *m/z*: 172 (M⁺).

HRMS Calcd. for C₇H₈O₃S: 172.0194, found: 172.0194.

IR (neat): 3373, 1587, 1503, 1447, 1301, 1282, 1090, 972, 828, 770 cm⁻¹.

Mechanistic Studies





Chapter 2

Monomethyl-poly(ethylene glycol) *p*-toluenesulfonate (Mn = 1000) (**5a**)



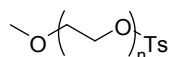
Under an Ar atmosphere, Et₃N (4.0 mL, 28.4 mmol) was added to a mixture of [poly(ethylene glycol) methyl ether (Mn = 1000)] (2.0 g, 2.0 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (2.0 g, 10.1 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) and the mixture was stirred for 3 h at 0 °C. After warming up to room temperature, the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated under the reduced pressure and the residue was reprecipitated in Et₂O/*i*PrOH (4/1). The resulting precipitates were filtrated and washed with Et₂O to give **5a** (1.48 g, 64%) as a colorless powder.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.45 (s, 3H), 3.38 (d, 3H, *J* = 1.0 Hz), 3.54–3.66 (m, PEG–H), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 8.5, 21.5, 45.7, 58.9, 68.5, 69.1, 70.1, 70.39, 70.45, 70.6, 71.8, 127.8, 129.7, 132.9, 144.7.

IR (neat): 3887, 3745, 3657, 2355, 2108, 1735, 1561, 1466, 1110, 846 cm⁻¹.

Monomethyl-poly(ethylene glycol) *p*-toluenesulfonate (Mn = 2000) (**5b**)



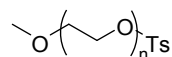
5b was synthesized in the same manner as **5a** utilizing [poly(ethylene glycol) methyl ether (Mn = 2000)] (9.9 g, 5.0 mmol). The resulting precipitates were filtrated and washed with Et₂O to give **5b** (11.4 g, >99%) as a colorless powder.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.45 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.53–3.81 (m, PEG–H), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.79 (m, 2H, *J* = 8.1 Hz).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 8.6, 45.8, 59.0, 68.6, 69.2, 70.4, 70.5, 70.7, 71.9, 126.1, 127.9, 128.8, 129.8.

IR (neat): 2863, 2855, 2365, 2163, 1471, 1343, 1112, 1060, 841, 699 cm^{-1} .

Monomethyl-poly(ethylene glycol) *p*-toluenesulfonate ($M_n = 5000$) (5c**)**



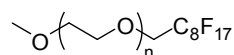
5c was synthesized in the same manner as **5a** utilizing [poly(ethylene glycol) methyl ether ($M_n = 5000$)] (10.0 g, 2.0 mmol). The resulting precipitates were filtrated and washed with Et_2O to give **5c** (9.2 g, 89%) as a colorless powder.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.38 (s, 3H), 3.47–3.82 (m, PEG–H), 4.15 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.79 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 70.5.

IR (neat): 3851, 3687, 3646, 2027, 1652, 1505, 1456, 1112, 670, 664 cm^{-1} .

1-[poly(ethylene glycol) monomethylether]-2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9 –heptafluorononane ($M_n = 1000$) (6a**)**



NaH (0.53 g, 12.0 mmol) was added to 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9 –heptafluorononanol (2.7 g, 6.4 mmol) dissolved in dry THF (100 mL) and stirred for 1 h at room temperature. **5a** (2.3 g, 2.0 mmol) was added and the mixture was refluxed for 24 h. After cooling down to room temperature, the mixture was concentrated under the reduced pressure. The residue was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 (30 mL \times 3). The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under the reduced pressure. The residue was reprecipitated in Et_2O . The resulting precipitates were filtrated and dissolved in CH_2Cl_2 , and then reprecipitated in hexane. The resulting precipitates were filtrated and washed with hexane to give **6a** (2.3 g, 81%) as a colorless powder.

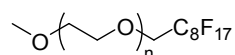
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.38 (s, 3H), 3.54–3.79 (m, PEG–H), 4.05 (t, 2H, $J = 14.1$

Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 59.0, 70.48, 70.53, 70.6, 70.7, 71.9, 72.3.

IR (neat): 3800, 3674, 3587, 3438, 2194, 2157, 1962, 1651, 1107, 843 cm^{-1} .

**1-[poly(ethylene glycol) monomethylether]-2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9
-heptadecafluorononane ($M_n = 2000$) (6b)**



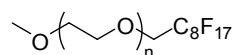
6b was synthesized in the same manner as **6a** utilizing **5b** (8.4 g, 3.9 mmol). The resulting precipitates were filtrated and washed with hexane to give **6b** (8.0 g, 84%) as a colorless powder.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.38 (s, 3H), 3.46–3.82 (m, PEG–H), 4.04 (t, 2H, $J = 13.9$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 58.8, 70.3, 70.4, 70.5, 71.7, 72.1.

IR (neat): 2882, 1466, 1343, 1280, 1241, 1147, 1111, 1060, 964, 841 cm^{-1} .

**1-[poly(ethylene glycol) monomethyl ether]-2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9
-heptadecafluorononane ($M_n = 5000$) (6c)**



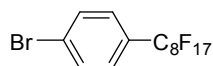
6c was synthesized in the same manner as **6a** utilizing **5c** (9.9 g, 1.9 mmol). The resulting precipitates were filtrated and washed with hexane to give **6c** (9.3 g, 89%) as a colorless powder.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.38 (s, 3H), 3.46–3.82 (m, PEG–H), 4.04 (t, 2H, $J = 14.4$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 70.5.

IR (neat): 2881, 1466, 1342, 1279, 1241, 1148, 1103, 1060, 963, 841 cm^{-1} .

4-Bromoperfluorooctylbenzene (7)



A mixture of 4-perfluorooctylaniline (1.8 g, 3.5 mmol) and aq. 48% HBr (6 mL) in H₂O (20 mL) was cooled to 0 °C and NaNO₂ (0.48 g, 7.0 mmol) dissolved in H₂O (2 mL) was added dropwise to the mixture. The reaction mixture was stirred for 15 min at 0 °C and CuBr (0.77 g, 5.4 mmol) dissolved in aq. 48% HBr (4 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 25 min at 70 °C and after cooling down to room temperature. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with Et₂O (30 mL × 3). The organic layer was washed with 10% NaOH (15 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under the reduced pressure and the residue was purified by SiO₂ column chromatography using hexane and FSPE (80% MeOH/H₂O–AcOEt) using perfluorinated silica gel to give **7** (1.7 g, 85%).

Mp 37–38 °C (recrystallized from hexane, colorless prisms).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 7.46 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz).

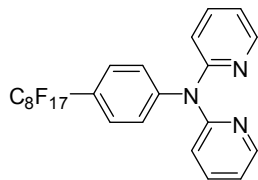
¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 127.0, 128.5 (t, *J*_{FC} = 6.2 Hz), 132.1.

LRMS (EI) *m/z*: 574 (M⁺).

HRMS: Calcd. for C₁₄H₄BrF₁₇: 573.9225. Found: 573.9203.

IR (neat): 2924, 2854, 1598, 1243, 1191, 1143, 1091, 942, 803, 710 cm⁻¹.

4-(2,2'-Dipyridylamino)perfluorooctylbenzene (8)



Under an Ar atmosphere, a mixture of 2,2'-dipyridylamine (1.3 g, 7.6 mmol), 4-bromoperfluorooctylbenzene (**7**) (4.8 g, 8.4 mmol), CuSO₄·5H₂O (0.11 g, 0.45 mmol), and K₂CO₃ (1.8 g, 13.0 mmol) was stirred for 11 h at 206 °C. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (30 mL × 3). The organic layer was dried over

MgSO₄ and the solvent was removed under the reduced pressure. The residue was purified by SiO₂ column chromatography (gradient elution; 20–50% AcOEt in hexane) to give **8** (4.0 g, 79%).

Mp 119–120 °C (recrystallized from hexane, brown prisms).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 7.00–7.06 (m, 4H), 7.22–7.30 (m, 2H), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.62 (td, 2H, *J* = 7.8, 2.0 Hz), 8.37 (dd, 2H, *J* = 5.5, 1.8 Hz).

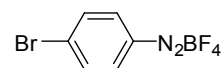
¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 116.4, 117.8, 119.2, 125.1, 137.7, 137.9, 148.9, 157.6.

LRMS (EI) *m/z*: 665 (M⁺).

HRMS: Calcd. for C₂₄H₁₂F₁₇N₃: 665.0760. Found: 665.0720.

IR (neat): 3852, 3744, 3647, 1653, 1559, 1507, 1147, 939, 776, 665 cm⁻¹.

4-Bromobenzenediazonium tetrafluoroborate (**9**)



4-Bromoaniline (0.81 g, 4.7 mmol) was dissolved in minimal amount of H₂O and 48% tetrafluoroboric acid (2.7 mL, 21.8 mmol) was added. A solution of NaNO₂ (0.68 g, 9.8 mmol) in minimal amount of H₂O was added dropwise to the mixture cooling with an ice/salt bath. The resulting precipitate was washed with H₂O (5 mL × 2) and the crude product was purified by reprecipitation in CH₃CN/Et₂O (1/1) to give **9** (0.86 g, 68%).

Mp 132–133 °C.

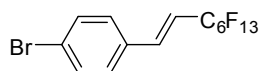
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.25 (dt, 2H, *J* = 9.6, 2.4 Hz), 8.57 (dt, 2H, *J* = 9.6, 2.4 Hz).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 115.1, 133.9, 134.5, 136.5.

LRMS (EI) *m/z*: 183 (M–87)⁺.

HRMS: Calcd. for C₆H₄BrN₂⁺: 182.9552. Found: 182.9562.

IR (neat): 3865, 3744, 3650, 3567, 2360, 2354, 1648, 1507, 742, 668 cm⁻¹.

1-(4'-Bromophenyl)-3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooct-1-ene (10)

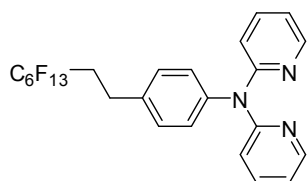
Under an Ar atmosphere, (perfluorohexyl)ethylene (3.8 g, 10.9 mmol) was added dropwise to a mixture of **9** (2.7 g, 9.8 mmol) and Pd(OAc)₂ (23.1 mg, 0.10 mmol) in dry MeOH (10 mL). The mixture was heated at 40 °C until gas evolution ceased. The mixture was stirred for additional 10 min and the solvent was removed under the reduced pressure. The residue was extracted with AcOEt (30 mL × 4), and the organic layer was dried over MgSO₄, and then the solvent was removed under the reduced pressure. The residue was purified by SiO₂ column chromatography using hexane to give **10** (4.8 g, 98%) as colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 6.14–6.24 (m, 1H), 7.11 (dt, 1H, *J* = 16.0, 2.5 Hz), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz).

LRMS (EI) *m/z*: 500 (M⁺).

HRMS: Calcd. for C₁₄H₆BrF₁₃: 499.9445. Found: 499.9446.

IR (neat): 1658, 1590, 1489, 1404, 1232, 1190, 1142, 972, 806, 708 cm⁻¹.

4-(2,2'-Dipyridylamino)(perfluorohexyl)ethylbenzene (11)

A mixture of **10** (3.4 g, 6.8 mmol) and Rh/C (145.9 mg, 0.0709 mmol) in dry MeOH (5mL) was stirred under 1 atm of H₂ for 24 h at room temperature. The mixture was diluted with AcOEt, filtered through a celite, and washed with AcOEt (30 mL). The combined organic extracts were washed with H₂O (5 mL × 2) and brine (5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under the reduced pressure. The residue was purified by SiO₂ column chromatography using hexane to give the hydrogenated crude product as colorless oil.

Under an Ar atmosphere, a mixture of the above crude product (1.7 g), CuSO₄·5H₂O (41.2 mg, 0.17

mmol), and K_2CO_3 (0.56 g, 4.1 mmol) was stirred for 13 h at 206 °C. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 (30 mL \times 3). The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under the reduced pressure. The residue was purified by SiO_2 column chromatography (eluent; $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/1$) and FSPE (80% $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ – AcOEt) using perfluorinated silica gel to give **11** (1.4 g, 77%) as yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.34–2.47 (m, 2H), 2.90–2.94 (m, 2H), 6.90–6.94 (m, 2H), 6.99 (dd, 2H, $J = 8.3, 0.8$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.53–7.56 (m, 2H), 8.32 (dt, 2H, $J = 5.0, 1.0$ Hz).

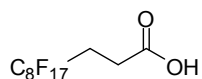
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 25.9 (t, $J_{\text{FC}} = 4.1$ Hz), 32.8 (t, $J_{\text{FC}} = 22.1$ Hz), 116.8, 118.0, 127.4, 129.4, 136.1, 137.4, 143.6, 148.4, 158.0.

LRMS (EI) m/z : 593 (M^+).

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_{13}\text{N}_3$: 593.1137. Found: 593.1104.

IR (neat): 3033, 1737, 1586, 1465, 1428, 1233, 1142, 974, 771, 677 cm^{-1} .

2H,2H,3H,3H-Perfluoroundecanoic Acid (**12**)



KMnO_4 (1.2 g, 7.5 mmol) was dissolved in H_2O (30 mL) and added dropwise to a mixture of 3-(perfluorooctyl)propanol (3.6 g, 7.5 mmol) and Bu_4NHSO_4 (0.35 g, 1.0 mmol) in dry toluene (23 mL). The biphasic mixture was vigorously stirred for 4 h at 70 °C. After cooling down to room temperature, the mixture was acidified with 1M HCl and saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added until the mixture became colorless. The aqueous layer was extracted with Et_2O (30 mL \times 3) and the organic layer was washed with brine (5 mL), and then dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under the reduced pressure and the residue was purified by recrystallization from CHCl_3 to give **12** (1.5 g, 42%) as colorless prisms.

Mp 97–98 °C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{Acetone-}d_6$) δ (ppm): 2.50–2.75 (m, 4H), 11.00 (br.s, 1H).

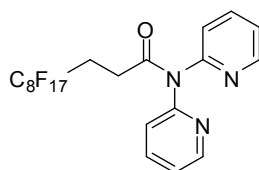
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm): 25.4, 27.1 (t, $J_{\text{FC}} = 21.4$ Hz), 172.3.

LRMS (EI) m/z : 493 ($\text{M}+1$) $^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_{17}\text{O}_2$: 493.0091. Found: 493.0095.

IR (neat): 3030, 3007, 2846, 2336, 1710, 1223, 1144, 1133, 1038, 984, 668 cm^{-1} .

***N,N*-(2,2-Dipyridyl)- 2*H*,2*H*,3*H*,3*H*-Perfluoroundecanamide (13)**



Under an Ar atmosphere, a mixture of 2*H*,2*H*,3*H*,3*H*-perfluoroundecanoic acid (2.4 g, 4.9 mmol), SOCl_2 (1.5 mL, 21.1 mmol), and dry DMF (0.1 mL) was stirred for 4 h at 70 $^{\circ}\text{C}$. After cooling down to room temperature, the mixture was concentrated under the reduced pressure to give the crude acid chloride.

Under an Ar atmosphere, a mixture of **12** (0.86 g, 5.0 mmol) and Et_3N (1.4 mL, 13.8 mmol) in dry THF (10 mL) was cooled to 0 $^{\circ}\text{C}$ and the above crude acid chloride was added dropwise to the mixture. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at 0 $^{\circ}\text{C}$, and warmed up to room temperature, and then stirred overnight. The mixture was diluted with saturated aq. NaHCO_3 (5 mL) and extracted with CHCl_3 (30 mL \times 2). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under the reduced pressure. The residue was purified by SiO_2 column chromatography (eluent; $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/20$), FSPE (80% $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ – AcOEt) using perfluorinated silica gel, and recrystallization from AcOEt /hexane to give **13** (0.34 g, 11%) as colorless prisms.

Mp 54–55 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.61–2.70 (m, 4H), 7.21–7.26 (m, 2H), 7.45 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.78 (td, 2H, $J = 7.9, 2.1$ Hz), 8.47–8.51 (m, 2H).

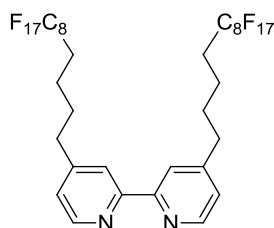
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 26.9 (t, $J_{\text{FC}} = 21.1$ Hz), 27.6, 121.9, 122.3, 138.2, 149.0, 154.0, 170.7.

LRMS (EI) m/z : 645 (M^+).

HRMS: Calcd. for $C_{21}H_{12}F_{17}N_3O$: 645.0709. Found: 645.0731.

IR (neat): 3851, 3668, 2360, 2343, 1682, 1434, 1199, 1145, 1007, 709 cm^{-1} .

4,4'-Diheptadecafluoroundecyl-2,2'-bipyridine (**14**)



Under an Ar atmosphere, iPr_2NH (0.82 mL, 11.3 mmol) in dry THF (45 mL) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}C$ and $n-BuLi$ (7.2 mL, 19.0 mmol, 2.6 M in hexanes) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 min at $0\text{ }^{\circ}C$ and warmed up to room temperature, and then stirred for 1 h. The mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}C$ and 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine (1.6 g, 8.5 mmol) dissolved in THF (31 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 3 h at $-78\text{ }^{\circ}C$, and 3-(perfluorooctyl)propyl iodide (10.3 g, 17.9 mmol) dissolved in THF (20 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}C$, and warmed up to room temperature, and then stirred overnight. The mixture was diluted with brine and extracted with Et_2O (30 mL \times 3). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under the reduced pressure. The residue was purified by recrystallization from hexane to give **14** (1.4 g, 42%) as colorless prisms.

Mp $134\text{--}135\text{ }^{\circ}C$.

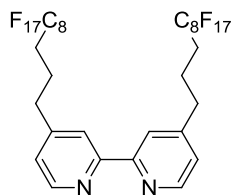
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ (ppm): 1.65–1.74 (m, 4H), 1.77–1.86 (m, 4H), 2.04–2.19 (m, 4H), 2.76 (t, 4H, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (dd, 2H, $J = 5.0, 1.2$ Hz), 8.26 (s, 2H), 8.58 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz).

LRMS (EI) m/z : 1076 (M^+).

HRMS: Calcd. for $C_{32}H_{18}F_{34}N_2$: 1076.0927. Found: 1076.0929.

IR (neat): 3861, 3776, 3646, 2381, 2068, 1875, 1503, 1213, 1145, 721 cm^{-1} .

4,4'-Diheptafluoroundecyl-2,2'-bipyridine (**15**)



15 was synthesized in the same manner as **14** utilizing 3-(perfluorooctyl)ethyl iodide (6.1 g, 10.4 mmol). Recrystallization from hexane gave **15** (0.59 g, 15%) as colorless prisms.

Mp 127–128 °C.

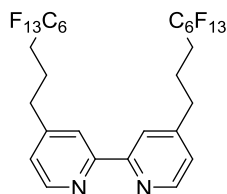
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.00–2.20 (m, 8H), 2.80–2.89 (m, 4H), 7.16 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 4H), 8.28 (s, 2H), 8.59–8.62 (m, 2H).

LRMS (EI) *m/z*: 1105 (M+1)⁺.

HRMS: Calcd. for C₃₄H₂₃F₃₄N₂: 1105.1318. Found: 1105.1310.

IR (neat): 3984, 3907, 3753, 3538, 1239, 1170, 1026, 823, 712, 661 cm⁻¹.

4,4'-Ditridecafluorononyl-2,2'-bipyridine (**16**)



16 was synthesized in the same manner as **14** utilizing 3-(perfluorohexyl)ethyl iodide (4.8 g, 10.2 mmol). Recrystallization from hexane gave **16** (0.53 g, 12%) as colorless prisms.

Mp 127–128 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.00–2.20 (m, 8H), 2.80–2.89 (m, 4H), 7.16 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 4H), 8.28 (s, 2H), 8.59–8.62 (m, 2H).

LRMS (EI) *m/z*: 1105 (M+1)⁺.

HRMS: Calcd. for C₃₄H₂₃F₃₄N₂: 1105.1318. Found: 1105.1310.

IR (neat): 3984, 3907, 3753, 3538, 1239, 1170, 1026, 823, 712, 661 cm⁻¹.

Representative Procedure for *N*-Arylation of Imidazole

Coupling reaction using **6b** as a surfactant (Table 12, entry 11, Condition A)

A mixture of Cu(OAc)₂ (3.6 mg, 0.020 mmol), **16** (21.6 mg, 0.020 mmol), and **6b** (0.25 g, 0.10 mmol) in MeOH (1 mL) was heated to dissolve all the reagents added completely and MeOH was removed under the reduced pressure. H₂O (6 mL) was added to the residue and then 4-methoxyphenylboronic acid (60.8 mg, 0.40 mmol) and imidazole (13.6 mg, 0.20 mmol) were added. The whole reaction mixture was stirred under an O₂ atmosphere at room temperature for 24 h. The mixture was diluted with brine and extracted with AcOEt (30 mL × 3). The organic layer was washed with H₂O (10 mL × 3) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under the reduced pressure and the residue was purified by SiO₂ column chromatography using AcOEt to give *N*-(4-methoxyphenyl)imidazole (**17a**) (26.4 mg, 78%).

Coupling reaction using Triton X-100 as a surfactant (Table 12, entry 8, Condition B)

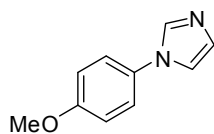
Under an O₂ atmosphere, a mixture of 4-methoxyphenylboronic acid (60.8 mg, 0.40 mmol), imidazole (13.6 mg, 0.20 mmol), Cu(OAc)₂ (3.6 mg, 0.020 mmol), 4,4'-dimethyl-2,2'-dipyridyl (ligand **A**) (3.7 mg, 0.020 mmol), and Triton X-100 (38.8 mg, 0.060 mmol) in H₂O (4 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was diluted with brine and extracted with AcOEt (30 mL × 3). The organic layer was washed with H₂O (10 mL × 3) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under the reduced pressure and the residue was purified by SiO₂ column chromatography using AcOEt to give *N*-(4-methoxyphenyl)imidazole (**17a**) (23.0 mg, 66%).

Coupling reaction using Brij 30 as a surfactant (Table 12, entry 9, Condition C)

Under an O₂ atmosphere, a mixture of 4-methoxyphenylboronic acid (60.8 mg, 0.40 mmol), imidazole (13.6 mg, 0.20 mmol), Cu(OAc)₂ (3.6 mg, 0.020 mmol), 4,4'-dimethyl-2,2'-dipyridyl (ligand **A**) (3.7 mg, 0.020 mmol), and Brij 30 (21.8 mg, 0.060 mmol) in H₂O (4 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was diluted with brine and extracted with AcOEt (30 mL × 3). The organic layer

was washed with H₂O (10mL × 3) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under the reduced pressure and the residue was purified by SiO₂ column chromatography using AcOEt to give *N*-(4-methoxyphenyl)imidazole (**17a**) (23.7 mg, 68%).

***N*-(4-Methoxyphenyl)imidazole (17a)**



Obtained as colorless oil.

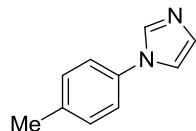
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.85 (s, 3H), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.18–7.26 (m, 2H), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.78 (br.s, 1H).

LRMS (EI) *m/z*: 174 (M⁺).

HRMS: Calcd. for C₁₀H₁₀N₂O: 174.0793. Found: 174.0770.

IR (neat): 3113, 2836, 1609, 1590, 1515, 1465, 1242, 1055, 828, 730 cm⁻¹.

***N*-(4-Methylphenyl)imidazole (17b)**



Obtained as yellow oil.

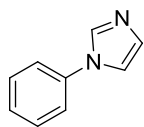
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.41 (s, 3H), 7.19–7.21 (m, 1H), 7.25–7.27 (m, 5H), 7.83 (br.s, 1H).

LRMS (EI) *m/z*: 158 (M⁺).

HRMS: Calcd. for C₁₀H₁₀N₂: 158.0844. Found: 158.0827.

IR (neat): 3113, 2861, 1520, 1487, 1303, 1112, 1056, 963, 810, 730 cm⁻¹.

***N*-Phenylimidazole (17c)**



Obtained as colorless oil.

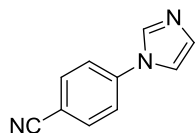
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 7.20–7.24 (m, 1H), 7.28–7.32 (m, 1H), 7.35–7.41 (m, 3H), 7.46–7.51 (m, 2H), 7.87 (br.s, 1H).

LRMS (EI) m/z : 144 (M^+).

HRMS: Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2$: 144.0687. Found: 144.0677.

IR (neat): 3407, 3116, 1718, 1600, 1507, 1303, 1056, 963, 757, 685 cm^{-1} .

***N*-(4-Cyanophenyl)imidazole (17d)**



Recrystallized from Et_2O /hexane, yellow prisms, mp 143–145 $^\circ\text{C}$ (lit.⁸ mp 152–154 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 7.26–7.29 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.54 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (dd, 2H, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.96 (br.s, 1H).

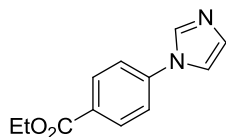
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 111.2, 117.7, 117.8, 121.4, 131.5, 134.2, 135.3, 140.5.

LRMS (EI) m/z : 169 (M^+).

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3$: 169.0640. Found: 169.0647.

IR (neat): 3903, 3753, 2960, 2854, 2372, 2359, 1733, 1559, 1271, 831 cm^{-1} .

***N*-(4-Ethoxycarbonylphenyl)imidazole (17e)**



Recrystallized from Et_2O , colorless needles, mp 103–104 $^\circ\text{C}$ (lit.¹⁰ mp 101–103 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 4.42 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.24–7.26 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.47 (dd, 2H, $J = 6.6, 1.7$ Hz), 7.95 (br.s, 1H), 8.16–8.18 (m, 2H).

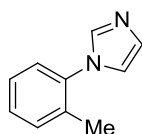
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 14.4, 61.4, 117.9, 120.7, 129.5, 131.2, 131.6, 135.5, 140.7, 165.6.

LRMS (EI) m/z : 216 (M^+).

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 216.0899. Found: 216.0900.

IR (neat): 3852, 3674, 2926, 2853, 2374, 1733, 1652, 1508, 1369, 1122 cm^{-1} .

***N*-(2-Methylphenyl)imidazole (17f)**



Obtained as yellow oil.

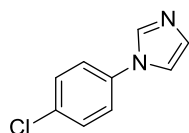
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.19 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.22 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.27–7.37 (m, 3H), 7.59 (br.s, 1H).

LRMS (EI) m/z : 158 (M^+).

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$: 158.0844. Found: 158.0827.

IR (neat): 3110, 2861, 1502, 1309, 1240, 1057, 963, 817, 761, 662 cm^{-1} .

***N*-(4-Chlorophenyl)imidazole (17g)**



Recrystallized from AcOEt/hexane, colorless prisms, mp 91–93 $^{\circ}\text{C}$ (lit.⁹ mp 98–99 $^{\circ}\text{C}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 7.23 (br.s, 1H), 7.26 (br.s, 1H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (br.s, 1H).

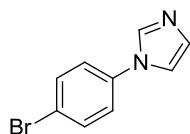
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 118.2, 122.7, 130.1, 130.8, 133.2, 135.6, 135.9.

LRMS (EI) m/z : 178 (M^+).

HRMS: calcd for $C_9H_7^{35}ClN_2$: 178.0298, found: 178.0292.

IR (neat): 3407, 3116, 1718, 1600, 1507, 1303, 1056, 963, 757, 685 cm^{-1} .

***N*-(4-Bromophenyl)imidazole (17h)**



Recrystallized from AcOEt/hexane, colorless needles, mp 120–122 °C (lit.¹⁰ mp 120–122 °C).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ /TMS) δ (ppm): 7.20–7.24 (m, 1H), 7.25–7.26 (m, 1H), 7.28 (dt, 2H, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.61 (dt, 2H, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.84 (br.s, 1H).

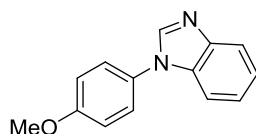
$^{13}C\{^1H\}$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$ /TMS) δ (ppm): 118.2, 121.0, 123.0, 130.8, 133.0, 135.5, 136.4.

LRMS (EI) m/z : 222 (M^+).

HRMS: Calcd. for $C_9H_7^{79}BrN_2$: 221.9793. Found: 221.9774.

IR (neat): 3853, 3753, 3587, 3503, 1696, 1653, 1559, 1507, 748, 658 cm^{-1} .

***N*-(4-Methoxyphenyl)benzimidazole (18a)**



Obtained as a colorless solid, mp 98–100 °C (lit.¹¹ mp 96–97 °C).

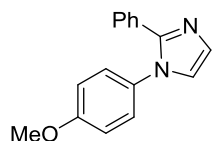
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ /TMS) δ (ppm): 3.89 (s, 3H), 7.07 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.29–7.35 (m, 2H), 7.41 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.44–7.47 (m, 1H), 7.86–7.88 (m, 1H), 8.05 (s, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (100MHz, $CDCl_3$ /TMS) δ (ppm): 55.6, 110.3, 115.1, 120.5, 122.5, 123.5, 125.7, 129.1, 134.2, 142.5, 143.8, 159.3.

LRMS (EI) m/z : 224 (M^+).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{12}N_2O$: 224.0950, found: 224.0964.

***N*-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylimidazole (18b)**



Obtained as a colorless solid, mp 110–113 °C.

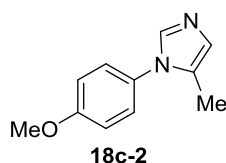
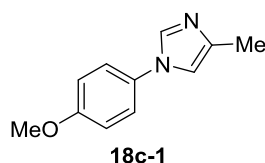
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.82 (s, 3H), 6.90 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (s, 1H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.22–7.26 (m, 4H), 7.39–7.42 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 55.4, 114.5, 123.1, 127.0, 128.1, 128.05, 128.08, 128.7, 130.3, 131.5, 146.7, 159.2.

LRMS (EI) m/z : 250 (M^+).

HRMS: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 250.1106, found: 250.1102.

***N*-(4-Methoxyphenyl)-4-methylimidazole (18c-1) and *N*-(4-methoxyphenyl)-5-methylimidazole (18c-2)**

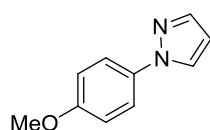


Obtained as a colorless solid. The ^1H NMR spectrum demonstrated that the ratio of **18c-1** and **18c-2** was *ca.* 3:2 (Condition A).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.13 (s, 1.2H), 2.29 (s, 1.8H), 3.84 (s, 1.8H), 3.86 (s, 1.2H), 6.88 (s, 0.4H), 6.92 (s, 0.6H), 6.97 (d, 1.2H $J = 9.0$ Hz), 6.99 (d, 0.8H, $J = 9.2$ Hz), 7.20 (d, 0.8H, $J = 9.2$ Hz), 7.27 (d, 1.2H, $J = 9.0$ Hz), 7.52 (s, 0.4H), 7.65 (d, $J = 1.4$ Hz, 0.6H).

LRMS (EI) m/z : 188 (M^+).

***N*-(4-Methoxyphenyl)pyrazole (18d)**



Obtained as yellow oil.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.84 (s, 3H), 6.43 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz), 6.97 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 55.5, 107.1, 114.5, 120.9, 126.8, 134.0, 140.6, 158.2.

LRMS (EI) m/z : 174 (M^+).

HRMS: calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$: 174.0793, found: 174.0809.

Chapter 3

Preparation of Starting Materials (19a–19q)

Method A

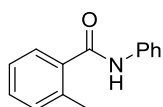
Benzoyl chloride (1.0 mmol) was added to a mixture of (substituted) aniline (1.1 mmol), DMAP (0.1 mmol), and triethylamine (1.2 mmol) in DCM (1 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction was quenched by adding water (10 mL) and extracted with AcOEt (10 mL \times 3). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under a reduced pressure and the residue was purified by SiO₂ column chromatography.

Method B

Benzoic acid (1.0 mmol) was added to a mixture of (substituted) aniline (1.1 mmol), EDC·HCl (1.2 mmol), and triethylamine (1.2 mmol) in DCM (1 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction was quenched by adding water (10 mL) and extracted with AcOEt (10 mL \times 3). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under a reduced pressure and the residue was purified by SiO₂ column chromatography.

4. Spectroscopic and Analytical Data for 19a–19q

2-Methyl-*N*-phenylbenzamide (19a)

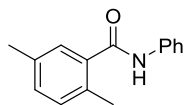


Prepared according to Method A.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 125–126 °C (lit.¹² mp 125–126 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.41 (3H, s), 7.09–7.37 (7H, m), 7.58 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.87 (1H, br.s.); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 19.6, 119.9, 124.3, 125.7, 126.6, 128.9, 130.0, 131.0, 136.2, 136.3, 138.0, 168.2; LRMS (EI) m/z : 211 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₃NO: 211.0997, found: 211.0972; IR (neat): 2364, 1648, 1539, 1440, 1323, 1269 cm⁻¹.

2,5-Dimethyl-*N*-phenylbenzamide (19b)

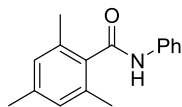


Prepared according to Method B.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 148–150 °C (lit.¹³ mp 98 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.44 (3H, s), 7.12–7.16 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.35 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.60 (2H, d, *J* = 7.8 Hz); ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 19.2, 20.7, 119.8, 124.4, 127.2, 129.0, 130.8, 131.0, 133.0, 135.4, 136.2, 138.0, 168.3; LRMS (EI) *m/z*: 225 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₅H₁₅NO: 225.1154, found: 225.1151; IR (neat): 3233, 2342, 1640, 1594, 1440, 1322 cm⁻¹.

2,4,6-Trimethyl-*N*-phenylbenzamide (19c)

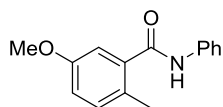


Prepared according to Method B.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 170–171 °C (lit.¹⁴ mp 156–157 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 2.32 (6H, s), 6.86 (2H, s), 7.13 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.34 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.49 (1H, br.s), 7.58 (2H, d, *J* = 7.6 Hz); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 19.1, 21.1, 119.8, 124.5, 128.3, 129.0, 134.2, 134.9, 137.9, 138.8, 168.8; LRMS (EI) *m/z*: 239 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₆H₁₇NO: 239.1310, found: 239.1322; IR (neat): 3279, 1654, 1541, 1441, 1322, 853 cm⁻¹.

5-Methoxy-2-methyl-*N*-phenylbenzamide (19d)

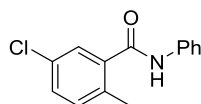


Prepared according to Method B.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 105–107 °C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.87–6.90 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.12–7.15 (2H, m), 7.35 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.58–7.60 (3H, m); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 18.8, 55.4, 112.2, 115.9, 119.9, 124.5, 127.9, 129.1, 132.2, 137.3, 137.9, 157.6, 167.8; LRMS (EI) m/z : 241 (M^+); HRMS: Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 241.1103, found: 241.1098; IR (neat): 1653, 1593, 1533, 1498, 1440, 1319, 1282 cm^{-1} .

5-Chloro-2-methyl-*N*-phenylbenzamide (19e)

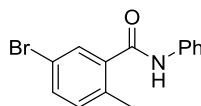


Prepared according to Method B.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 172–174 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 7.15–7.20 (2H, m), 7.30–7.39 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J = 7.6$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 19.1, 120.1, 124.8, 126.6, 129.1, 130.1, 131.5, 132.5, 134.8, 137.6, 137.7, 166.7; LRMS (EI) m/z : 245 (M^+); HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNO}$: 245.0607, found: 245.0587; IR (neat): 3277, 2360, 1653, 1527, 1320 cm^{-1} .

5-Bromo-2-methyl-*N*-phenylbenzamide (19f)



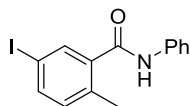
Prepared according to Method B.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 158–160 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 7.11–7.18 (2H, m), 7.36 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.58–7.60 (4H, m); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 19.2, 119.2, 120.0, 124.8, 129.1, 129.5, 132.8, 133.1, 135.3, 137.6, 138.1, 166.5; LRMS (EI) m/z : 289

(M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₂⁷⁹BrNO: 289.0102, found: 289.0109; IR (neat): 3281, 1652, 1522, 1440, 1260, 819 cm⁻¹.

5-Iodo-2-methyl-*N*-phenylbenzamide (19g)

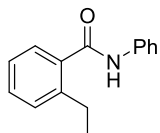


Prepared according to Method B.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 145–146 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 7.02 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.17 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.36–7.40 (3H, m), 7.61 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 7.80 (1H, s); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 19.4, 90.2, 120.0, 124.8, 129.1, 133.1, 135.2, 136.0, 137.6, 138.5, 139.1, 166.3; LRMS (EI) *m/z*: 336 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₂INO: 336.9964, found: 336.9955; IR (neat): 3280, 1651, 1523, 1494, 1436, 1315, 1255 cm⁻¹.

2-Ethyl-*N*-phenylbenzamide (19i)

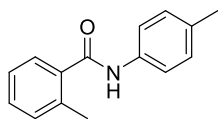


Prepared according to Method A.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 142–145 °C (lit.¹⁵ mp 141–142.5 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 1.28 (3H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.86 (2H, q, *J* = 7.8 Hz), 7.16 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.24–7.48 (7H, m), 7.61 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 15.9, 26.3, 119.9, 124.5, 125.9, 126.6, 129.1, 129.6, 130.3, 136.2, 138.0, 142.6, 168.2; LRMS (EI) *m/z*: 225 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₅H₁₅NO: 225.1154, Found: 225.1149; IR (neat): 2360, 1637, 1593, 1539, 1489, 1438, 1325 cm⁻¹.

2-Methyl-*N*-(*p*-tolyl)benzamide (19j)



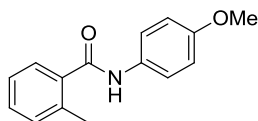
Prepared according to Method A.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 145–147 °C (lit.¹⁶ mp 143.5–144 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.46 (3H, s), 7.13–7.20 (2H, m), 7.21–7.24 (2H, m), 7.32 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.47 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.59 (1H, br.s.);

¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 19.8, 20.9, 120.0, 125.8, 126.6, 129.5, 130.0, 131.1, 134.1, 135.5, 136.3, 136.5, 168.1; LRMS (EI) *m/z*: 225 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₅H₁₅NO: 225.1154, found: 225.1145; IR (neat): 3227, 2360, 1653, 1558, 1507, 1325 cm⁻¹.

N-(4-Methoxyphenyl)-2-methylbenzamide (19k)

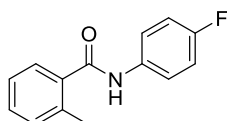


Prepared according to Method A.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 147–149 °C (lit.¹⁷ mp 143–144.5 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.90 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.23–7.24 (2H, m), 7.33–7.36 (1H, m), 7.43–7.53 (4H, m); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 19.8, 55.5, 114.2, 121.7, 125.8, 126.6, 130.1, 131.1, 131.2, 136.4, 136.5, 156.6, 167.9; LRMS (EI) *m/z*: 241 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₅H₁₅NO₂: 241.1103, found: 241.1134; IR (neat): 3281, 1644, 1512, 1409, 1244, 1031, 824 cm⁻¹.

N-(4-fluorophenyl)-2-methylbenzamide (19l)

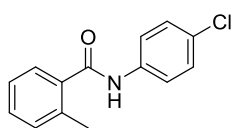


Prepared according to Method A.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 143–145 °C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.50 (3H, s), 7.06 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.25–7.28 (2H, m), 7.37 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.46–7.48 (2H, m), 7.58 (2H, s); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 19.7, 115.6 (d, $J_{\text{FC}} = 23.0$ Hz), 121.8 (d, $J_{\text{FC}} = 8.2$ Hz), 125.8, 126.6, 130.2, 131.2, 134.0 (d, $J_{\text{FC}} = 2.5$ Hz), 136.1, 136.3, 159.5 (d, $J_{\text{FC}} = 228.0$ Hz), 168.4; LRMS (EI) m/z : 229 (M^+); HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}$: 229.0903, found: 229.0912; IR (neat): 2358, 1653, 1647, 1559, 1517, 1490, 1457 cm^{-1} .

***N*-(4-Chlorophenyl)-2-methylbenzamide (19m)**

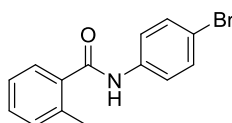


Prepared according to Method A.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 135–137 °C (lit.¹⁸ mp 138 °C).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.51 (3H, s), 7.25–7.49 (7H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 19.7, 121.1, 125.9, 126.6, 129.0, 129.5, 130.4, 131.3, 136.0, 136.4, 136.6, 168.1; LRMS (EI) m/z : 245 (M^+); HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNO}$: 245.0607, found: 245.0615; IR (neat): 2358, 1653, 1507, 1490, 1394, 1309 cm^{-1} .

***N*-(4-Bromophenyl)-2-methylbenzamide (19n)**

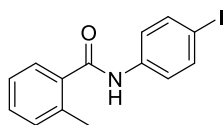


Prepared according to Method A.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 144–146 °C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.51 (3H, s), 7.26–7.29 (2H, m), 7.36–7.52 (7H, m); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 19.7, 117.0, 121.5, 125.8, 126.6, 130.3, 131.2, 131.9, 135.9, 136.3, 137.1, 168.2; LRMS (EI) m/z : 289 (M^+); HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{79}\text{BrNO}$: 289.0102, found: 289.0112; IR (neat): 3298, 1651, 1585, 1506, 1487, 1388, 1309, 1070 cm^{-1} .

***N*-(4-Iodophenyl)-2-methylbenzamide (19o)**

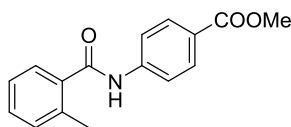


Prepared according to Method A.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 160–164 °C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 7.23–7.28 (2H, m), 7.35–7.49 (5H, m), 7.66 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); ¹³C {¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 19.8, 87.7, 121.7, 125.9, 126.5, 130.4, 131.3, 136.0, 136.4, 137.7, 137.9, 168.1; LRMS (EI) *m/z*: 337 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₂INO: 336.9964, found: 336.9957; IR (neat): 3217, 1651, 1529, 1485, 1390, 1321, 1242, 1004 cm⁻¹.

Methyl 4-(2-methylbenzamido)benzoate (19p)



Prepared according to Method A.

Recrystallized from acetone/hexane, colorless prisms, mp 162–165 °C (lit.¹⁹ mp 159.9–160.8 °C).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.52 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.27–7.30 (2H, m), 7.39 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.06 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); ¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 19.8, 52.0, 118.9, 125.8, 126.0, 126.6, 130.6, 130.9, 131.4, 135.9, 136.6, 142.1, 166.5, 168.1; LRMS (EI) *m/z*: 269 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₆H₁₅NO₃: 269.1052, found: 269.1055; IR (neat): 3221, 1718, 1653, 1533, 1406, 1282 cm⁻¹.

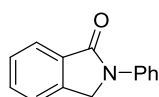
Representative Procedure for 2-phenylisoindolin-1-one Synthesis (Table 17, entry 9)

In a glove box, 2-methyl-*N*-phenylbenzamide (**19a**, 21.1 mg, 0.10 mmol), CuI (1.9 mg, 0.010 mmol), DMAP (3.7 mg, 0.030 mmol), and *t*BuOO*t*Bu (29.2 mg, 0.20 mmol) were added in a sealed tube and then DCM (0.5 mL) was added. The mixture was stirred at 100 °C for 24 h. The reaction was

quenched by adding water (10 mL) and extracted with AcOEt (10 mL \times 3). The organic layer was washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under a reduced pressure and the residue was purified by SiO₂ column chromatography to give **20a** (17.3 mg, 82 %).

Spectroscopic and Analytical Data for 20a–q

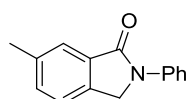
2-Phenylisoindolin-1-one (20a)



20a was obtained in 82% yield (17.3 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless prisms, mp 168–170 °C (lit.²⁰ mp 162–163 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4.84 (2H, s), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.42 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.50 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.2 Hz); ¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 50.7, 119.4, 122.6, 124.1, 124.4, 128.3, 129.1, 132.0, 133.2, 139.5, 140.1, 167.5; LRMS (EI) m/z : 209 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₁NO: 209.0841, found: 209.0864; IR (neat): 1681, 1595, 1387, 1151, 750 cm⁻¹.

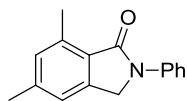
6-Methyl-2-phenylisoindolin-1-one (20b)



20b was obtained in 84% yield (18.7 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 189–191 °C (lit.²¹ mp 190–191 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.16 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.39–7.44 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz); ¹³C {¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 21.3, 50.5, 119.4, 122.3, 124.27, 124.31, 129.1, 133.1, 133.3, 137.3, 138.4, 139.6, 167.6; LRMS (EI) m/z : 223 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₅H₁₃NO: 223.0997, found: 223.0991; IR (neat): 2360, 1680, 1387, 1141, 825 cm⁻¹.

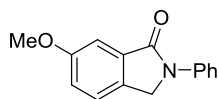
5,7-Dimethyl-2-phenylisoindolin-1-one (20c)



20c was obtained in 70% yield (16.7 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 158–159 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.41 (3H, s), 2.72 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 17.3, 21.7, 49.9, 119.2, 120.5, 124.0, 127.7, 129.0, 131.4, 138.0, 139.8, 141.1, 142.3, 168.4; LRMS (EI) m/z : 237 (M^+); HRMS: Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$: 237.1154, found: 237.1136; IR (neat): 2358, 1675, 1501, 1374, 1275 cm^{-1} .

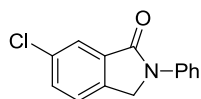
6-Methoxy-2-phenylisoindolin-1-one (20d)



20d was obtained in quantitative yield (23.4 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 175–178 °C.

^1H NMR (600MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.90 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.15–7.20 (2H, m), 7.40–7.45 (4H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 50.3, 55.7, 106.6, 119.4, 120.7, 123.5, 124.4, 129.1, 132.3, 134.5, 139.6, 160.2, 167.5; LRMS (EI) m/z : 239 (M^+); HRMS: Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 239.0946, found: 239.0946; IR (neat): 1669, 1654, 1559, 1490, 1457, 1387, 1282, 1248, 1145 cm^{-1} .

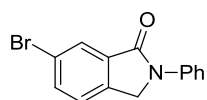
6-Chloro-2-phenylisoindolin-1-one (20e)



20e was obtained in 57% yield (42.1 mg, 0.3 mmol scale), recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 209–210 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4.84 (2H, s), 7.20–7.22 (1H, m), 7.41–7.47 (3H, m), 7.57 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 7.83–7.85 (2H, m), 7.89 (1H, d, *J* = 2.0 Hz); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 50.4, 119.6, 123.9, 124.3, 124.8, 129.2, 132.3, 134.8, 135.0, 138.2, 139.1, 164.6; LRMS (EI) *m/z*: 243 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₀³⁵ClNO: 243.0451, found: 243.0444; IR (neat): 2362, 1684, 1595, 1386, 1215, 1155 cm⁻¹.

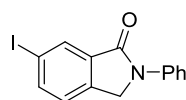
6-Bromo-2-phenylisoindolin-1-one (20f)



20f was obtained in 50% yield (14.1 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless prisms, mp 224–226 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4.83 (2H, s), 7.20 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.39–7.46 (3H, m), 7.71 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 7.85 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 2.0 Hz); ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 50.5, 119.6, 122.5, 124.2, 124.8, 127.3, 129.2, 135.1, 135.3, 138.7, 139.1, 166.0; LRMS (EI) *m/z*: 287 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₀⁷⁹BrNO: 286.9946, found: 286.9912; IR (neat): 1681, 1507, 1490, 1450, 1387, 1198 cm⁻¹.

6-Iodo-2-phenylisoindolin-1-one (20g)

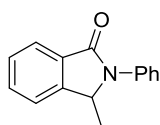


20g was obtained in 44% yield (14.9 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless prisms, mp 236–238 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4.80 (2H, s), 7.20 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.43 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.83 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.26 (1H, s); ¹³C{¹H}

NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 50.5, 93.4, 119.6, 124.4, 124.8, 129.2, 133.3, 135.3, 139.1, 139.4, 140.8, 165.8; LRMS (EI) m/z : 335 (M^+); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₀INO: 334.9807, found: 334.9800; IR (neat): 1676, 1597, 1502, 1448, 1387, 1324, 1203, 1197, 1151 cm⁻¹.

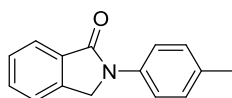
3-Methyl-2-phenylisoindolin-1-one (20i)



20i was obtained as colorless oil (46% yield, 10.2 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz), 5.21 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.22–7.24 (1H, m), 7.46 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.51 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.58–7.63 (3H, m), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz); ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 18.7, 56.9, 121.9, 123.3, 124.1, 125.3, 128.3, 129.0, 131.7, 132.0, 137.0, 146.2, 166.8; LRMS (EI) m/z : 223 (M^+); HRMS: Calcd. for C₁₅H₁₃NO: 223.0997, found: 223.1003; IR (neat): 1684, 1597, 1497, 1367, 1298, 1107 cm⁻¹.

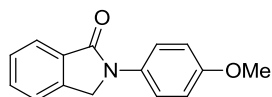
2-(4-Tolyl)-isoindolin-1-one (20j)



20j was obtained in 70% yield (15.6 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless prisms, mp 136–138 °C (lit.²² mp 134–135 °C).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 4.83 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.48–7.51 (2H, m), 7.56–7.60 (1H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 6.8 Hz); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 20.8, 50.7, 119.6, 122.4, 124.1, 128.3, 129.7, 131.9, 133.4, 134.3, 137.1, 140.2, 167.4; LRMS (EI) m/z : 223 (M^+); HRMS: Calcd. for C₁₅H₁₃NO: 223.0997, found: 223.0991; IR (neat): 1669, 1559, 1507, 1386, 1304, 1264, 1157 cm⁻¹.

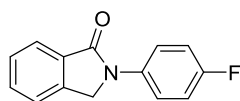
2-(4-Methoxyphenyl)-isoindolin-1-one (20k)



20k was obtained in 66% yield (15.7 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless prisms, mp 144–145 °C (lit.²³ mp 130–134 °C).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.83 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.49–7.51 (2H, m), 7.57–7.60 (1H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.6 Hz); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 51.1, 55.3, 114.3, 121.5, 122.5, 124.1, 128.3, 131.8, 132.7, 133.3, 140.1, 156.7, 167.2; LRMS (EI) m/z : 239 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₅H₁₃NO₂: 239.0946, found: 239.0946; IR (neat): 2360, 1700, 1683, 1513, 1393, 828 cm⁻¹.

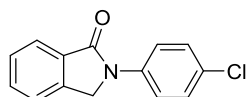
2-(4-Fluorophenyl)isoindolin-1-one (20l)



20l was obtained in quantitative yield (22.7 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless prisms, mp 176–178 °C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4.84 (2H, s), 7.12 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.50–7.53 (2H, m), 7.58–7.62 (1H, m), 7.80–7.84 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.3 Hz); ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 51.0, 115.8 (d, J_{FC} = 22.9 Hz), 121.3 (d, J_{FC} = 8.6 Hz), 122.6, 124.2, 128.5, 132.1, 133.0, 135.6 (d, J_{FC} = 2.9 Hz), 140.0, 159.5 (d, J_{FC} = 243.5 Hz), 167.4; LRMS (EI) m/z : 227 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₀FNO: 227.0746, found: 227.0768; IR (neat): 1676, 1559, 1507, 1490, 1386, 1222, 1153 cm⁻¹.

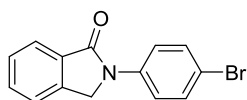
2-(4-Chlorophenyl)isoindolin-1-one (20m)



20m was obtained in 70% yield (17.0 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 180–183 °C (lit.²⁴ mp 184–185 °C).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4.80 (2H, s), 7.36 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.50 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.59 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.82 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 7.3 Hz); ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 50.5, 120.3, 122.6, 124.1, 128.4, 129.1, 129.4, 132.2, 132.8, 138.0, 139.8, 167.4; LRMS (EI) *m/z*: 243 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₀ClNO: 243.0451, found: 243.0451; IR (neat): 1679, 1594, 1465, 1381, 1334, 1303, 1153, 1091 cm⁻¹.

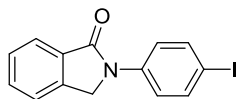
2-(4-Bromophenyl)isoindolin-1-one (20n)



20n was obtained in 57% yield (16.4 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless needles, mp 180–184 °C (lit.²⁴ mp 183 °C).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4.82 (2H, s), 7.49–7.53 (4H, m), 7.59–7.63 (1H, m), 7.76–7.79 (2H, m), 7.92 (1H, d, *J* = 8.3 Hz); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 50.5, 117.2, 120.7, 122.6, 124.2, 128.5, 132.1, 132.3, 132.9, 138.6, 139.8, 167.5; LRMS (EI) *m/z*: 287 (M⁺); HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₀⁷⁹BrNO: 286.9946, found: 286.9938; IR (neat): 1680, 1490, 1466, 1380, 1335, 1304, 1147, 1078 cm⁻¹.

2-(4-Iodophenyl)isoindolin-1-one (20o)

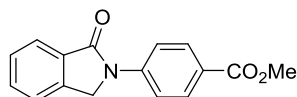


20o was obtained in quantitative yield (33.4 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless prisms, mp 196–199 °C (lit.²⁵ mp 200–203 °C).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4.79 (2H, s), 7.50 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 7.57–7.61 (1H, m), 7.64–7.71 (4H, m), 7.88 (1H, d, *J* = 7.3 Hz); ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 50.4,

87.9, 121.0, 122.6, 124.2, 128.5, 132.3, 132.9, 138.0, 139.3, 139.8, 167.5; LRMS (EI) m/z : 335 (M^+); HRMS: Calcd. for $C_{14}H_{10}INO$: 334.9807, found: 334.9795; IR (neat): 1683, 1576, 1490, 1377, 1333, 1303, 1158, 1149 cm^{-1} .

Methyl 4-(1-oxoisindolin-2-yl)benzoate (20p)



20p was obtained in 74% yield (19.8 mg), recrystallized from acetone/hexane, colorless prisms, mp 218–220 °C (lit.²⁶ mp 201 °C).

1H NMR (600MHz, $CDCl_3/TMS$) δ (ppm): 3.92 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.51–7.54 (2H, m), 7.63 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.10 (2H, d, $J = 8.9$ Hz); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (150 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ (ppm): 50.5, 52.0, 118.0, 122.7, 124.4, 125.5, 128.6, 130.9, 132.6, 132.8, 139.9, 143.5, 166.6, 167.8; LRMS (EI) m/z : 267 (M^+); HRMS: Calcd. for $C_{16}H_{13}NO_3$: 267.0895, found: 267.0864; IR (neat): 1684, 1601, 1558, 1517, 1383, 1266, 1148 cm^{-1} .

References

- ¹ Venkateshwarlu, G.; Premalatha, A.; Kamatala, C.; Rajanna, C.; Prakash, P. K. S. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 345.
- ² Youn, J. U.; Lee, H. J.; Lee, J. Y.; Nam, W. J.; Bae, H.; Seo, K. E. *Chemistry & Biodiversity* **2010**, *7*, 2296.
- ³ Molander, A. G.; Cavalcanti, N. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 623.
- ⁴ Chankeshwara, V. S.; Chebolu, R.; Chakraborti, K. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8615.
- ⁵ Samant, B. S.; Sukhthankar, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1015.
- ⁶ Bordwell, F. G.; Boutan, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 717.
- ⁷ Zhu, W.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2696.
- ⁸ Kantam, M. L.; Yadav, J.; Laha, S.; Sreedhar, B.; Jha, S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1938.
- ⁹ Li, X.; Yang, D.; Jiang, Y.; Fu, H. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1097.
- ¹⁰ Altman, R. A.; Koval, E. D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6190.
- ¹¹ Ge, X.; Chen, X.; Qian, C.; Zhou, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 58898.
- ¹² Wang, Y.; Zhu, D.; Tang, L.; Wang, S.; Wang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8917.
- ¹³ Matveeva, E. D.; Podrugina, T. A.; Sandakova, N. G.; Zefirov, N. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1469.
- ¹⁴ Liang, J.; Lv, J.; Shang, Z. C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8532.
- ¹⁵ Smith, P. A. S.; Antoniadis, E. P. *Tetrahedron* **1960**, *9*, 210.
- ¹⁶ Bruce, F. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2029.
- ¹⁷ Katritzky, A. R.; Chapman, A. V.; Cook, M. J.; Millet, G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2743.
- ¹⁸ Hirwe, N. W.; Jadhav, G. V.; Sukhtankar, D. R. *J. Indian Chem. Soc.* **1939**, *16*, 281.
- ¹⁹ Kenwright, J. L.; Galloway, W. R. J. D.; Blackwell, D. T.; Albert, I. L.; Hodgkinson, J.; Wortmann, L.; Bowden, S. D.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2981.
- ²⁰ Cho, C. S.; Ren, W. X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2097.
- ²¹ Zubkov, F. I.; Zaytsev, V. P.; Puzikova, E. S.; Nikitina, E. V.; Khrustalev, V. N.; Novikov, R. A.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 514.
- ²² Kumar, V.; Sharma, U.; Singh, B.; Kumar, N. *Aust. J. Chem.* **2012**, *65*, 1594.
- ²³ Ordonez, M.; Tibhe, G. D.; Angel, Z. M.; Jose Luis, V. C. *Synthesis* **2012**, *44*, 569.
- ²⁴ Amano, T.; Sakano, T.; Mizukami, S. *Yakugaku Zasshi* **1965**, *85*, 1042.
- ²⁵ Jalil, A. A.; Kurono, N.; Tokuda, M. *Synthesis* **2002**, 2681.
- ²⁶ Tsuruta, Y.; Tonogaito, H.; Takata, Y.; Date Y.; Fujioka, H.; Sato K.; Kohashi, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1626.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科 根東義則教授に謹んで感謝致します。根東義則教授には、分子変換化学分野の助手として採用していただき、研究者として成長する貴重な機会を与えていただきました。

本論文の審査にあたり有益な御指導並びに御助言を賜りました東北大学大学院薬学研究科 土井隆行教授ならびに徳山英利教授に深く感謝致します。

本研究の計画、考察や論文の作成など細部にわたる御指導・御助言を賜りました武庫川女子大学薬学部 稲本浄文准教授に心より感謝致します。稲本浄文准教授には、卒業後も公私にわたり温かい御言葉をいただきました。重ねて御礼申し上げます。

本研究に際して終始貴重な御助言および御指導を賜りました重野真徳講師に心から感謝致します。厳しくも優しい御指導により、本博士論文を完成させることができました。

本研究に際して終始貴重な御助言および御指導を賜りました徳島文理大学薬学部 田中好幸教授に心から御礼申し上げます。

また、公私にわたり多くの御助言、御協力を頂きました東邦大学薬学部 吉川晶子助教、河原郁美博士に深く感謝致します。

基礎的な実験操作から有機化学全般にわたり御指導頂きました小林耕士博士、小林みさと博士に心から感謝致します。

本研究の成果の多くは、門川純修士、亀山雄大修士の協力のうえに得られたものであります。ここに感謝の意を表します。

日々共に研究を行い、研究に関することのみならず多くのご助言を賜りました分子変換化学分野の皆様及び同分野に在籍していらした皆様に深く感謝致します。

大学生活において、苦楽を共にし、励ましあった大学友人一同に心から感謝致します。

私が大学教員の道に進むと決めた際に温かく送り出し、現在も応援してくれているトーアエイヨー株式会社友人一同に厚く御礼申し上げます。

質量分析、元素分析の測定を行って頂きました東北大学大学院薬学部中央機器室の諸氏に厚く御礼申し上げます。

最後に、いつも私を温かく見守り、暖かい励ましをくれた両親、及びいつも私を支えてくれた夫 幸平に深く感謝致します。あなたの支えがなければ本博士論文を完成させることはできませんでした。

2017 年 3 月

熊田 佳菜子